ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VFEND 50 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 50 mg de voriconazole.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 63,42 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé blanc à blanc cassé, rond, et portant l'inscription «Pfizer » gravée sur une face et « VOR50 » sur l'autre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le voriconazole est un antifongique triazolé à large spectre et est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus dans les indications suivantes :

Traitement des aspergilloses invasives.

Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques.

Traitement des infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistant au fluconazole.

Traitement des infections fongiques graves à *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp.

VFEND doit être principalement administré aux patients, atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital.

Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque.

4.2 Posologie et mode d'administration

<u>Posologie</u>
Les perturbations électrolytiques telles qu'une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypocalcémie doivent être surveillées et corrigées, si nécessaire, avant le début et pendant le traitement par voriconazole (voir rubrique 4.4).

VFEND est aussi disponible en comprimés pelliculés dosés à 200 mg, en poudre pour solution pour perfusion dosée à 200 mg, en poudre et solvant pour solution pour perfusion dosée à 200 mg et en poudre pour suspension buvable dosée à 40 mg/ml.

<u>Traitement</u>
Adultes
Le traitement doit être débuté avec soit la dose de charge spécifique de la forme intraveineuse ou celle de la forme orale de VFEND, afin d'obtenir le premier jour des concentrations plasmatiques proches

de l’état d’équilibre. Compte tenu de la biodisponibilité orale élevée (96 % ; voir rubrique 5.2), le relais par la forme orale peut se faire quand le tableau clinique le permettra.

Des informations détaillées sur les recommandations posologiques figurent dans le tableau suivant :

	Voie intraveineuse	**Voie orale**	
		Patients de 40 kg et plus*	Patients de moins de 40 kg*
Dose de charge (pendant les premières 24 heures)	6 mg/kg toutes les 12 heures	400 mg toutes les 12 heures	200 mg toutes les 12 heures
Dose d’entretien (après les premières 24 heures)	4 mg/kg deux fois par jour	200 mg deux fois par jour	100 mg deux fois par jour

*Cela s’applique également aux patients âgés de 15 ans et plus.

<u>*Durée du traitement*</u>
La durée du traitement doit être la plus courte possible en fonction de la réponse clinique et mycologique observée chez le patient. Une exposition au long cours au voriconazole sur une durée supérieure à 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque (voir rubriques 4.4 et 5.1).

<u>*Adaptation de la dose (Adultes)*</u>
Si la réponse du patient au traitement n’est pas suffisante, la dose d’entretien peut être augmentée à 300 mg deux fois par jour pour l’administration orale. Chez les patients de moins de 40 kg, la dose orale peut être augmentée à 150 mg deux fois par jour.

Si le patient ne tolère pas le traitement à une dose plus forte, réduire la dose orale par paliers de 50 mg pour revenir à la dose d’entretien de 200 mg deux fois par jour (ou 100 mg deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg).

En cas d’utilisation en prophylaxie, voir ci-dessous.

Enfants (de 2 à < 12 ans) et jeunes adolescents de poids faible (de 12 à 14 ans et < 50 kg)
Pour les jeunes adolescents de poids faible (de 12 à 14 ans et < 50 kg), la dose de voriconazole doit être la même que pour les enfants car leur métabolisme du voriconazole est plus proche de celui des enfants que de celui des adultes.

La posologie recommandée est la suivante :

	Voie intraveineuse	**Voie orale**
Dose de charge (pendant les premières 24 heures)	9 mg/kg toutes les 12 heures	Non recommandée
Dose d’entretien (après les premières 24 heures)	8 mg/kg deux fois par jour	9 mg/kg deux fois par jour (dose maximale de 350 mg deux fois par jour)

Note : Selon une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez 112 enfants immunodéprimés âgés de 2 à < 12 ans et 26 adolescents immunodéprimés âgés de 12 à < 17 ans.

Il est recommandé d’initier le traitement par voie intraveineuse. La voie orale doit être envisagée uniquement après une amélioration clinique significative. Il doit être noté qu’une dose intraveineuse de 8 mg/kg conduira à une exposition au voriconazole environ 2 fois plus élevée qu’une dose orale de 9 mg/kg.

Ces recommandations posologiques pour la forme orale chez les enfants sont basées sur des études dans lesquelles voriconazole a été administré sous forme de poudre pour suspension buvable. La bioéquivalence entre la poudre pour suspension buvable et les comprimés n'a pas été étudiée dans une population pédiatrique. Compte tenu d'un temps de transit gastro-intestinal supposé limité chez les enfants, l'absorption des comprimés peut être différente chez les enfants par rapport aux patients adultes. Il est par conséquent recommandé d'utiliser la forme suspension buvable chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans.

Tous les autres adolescents (de 12 à 14 ans et ≥ 50 kg ; de 15 à 17 ans sans condition de poids)
La dose de voriconazole est la même que chez les adultes.

Adaptation de la posologie (Enfants [de 2 à < 12 ans] et jeunes adolescents de poids faible [de 12 à 14 ans et < 50 kg])
Si la réponse du patient au traitement est insuffisante, la posologie peut être augmentée par paliers de 1 mg/kg (ou par paliers de 50 mg si la dose orale maximale de 350 mg était utilisée initialement). Si le patient ne tolère pas le traitement, réduire la posologie par paliers de 1 mg/kg (ou par paliers de 50 mg si la dose orale maximale de 350 mg était utilisée initialement).

L'utilisation chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans ayant une insuffisance hépatique ou rénale n'a pas été étudiée (voir rubriques 4.8 et 5.2).

Prophylaxie chez les Adultes et les Enfants
La prophylaxie doit être instaurée le jour de la greffe et peut être administrée jusqu'à 100 jours après celle-ci. Elle doit être aussi courte que possible, sa durée dépendant du risque de développement d'une infection fongique invasive (IFI), défini par une neutropénie ou une immunosuppression. Elle ne peut être poursuivie jusqu'à 180 jours après la greffe qu'en cas d'immunosuppression persistante ou de réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) (voir rubrique 5.1).

Posologie
La posologie recommandée pour la prophylaxie est la même que pour le traitement dans les groupes d'âges respectifs. Voir les tableaux de traitement ci-dessus.

Durée de la prophylaxie
La sécurité d'emploi et l'efficacité du voriconazole utilisé au-delà de 180 jours n'ont pas été étudiées de manière adéquate dans les essais cliniques.

L'utilisation du voriconazole en prophylaxie pendant plus de 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Les instructions suivantes s'appliquent à la fois au Traitement curatif et à la Prophylaxie.

Adaptation posologique
Pour une utilisation prophylactique, les adaptations posologiques ne sont pas recommandées en cas d'efficacité insuffisante ou d'événements indésirables liés au traitement. En cas d'événements indésirables liés au traitement, l'arrêt du voriconazole et le recours à d'autres agents antifongiques doivent être envisagés (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Adaptations posologiques en cas de co-administration
La phénytoïne peut être administrée simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée de 200 mg à 400 mg par voie orale, deux fois par jour (de 100 mg à 200 mg par voie orale, deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg), voir rubriques 4.4 et 4.5.

L'association du voriconazole avec la rifabutine doit si possible être évitée. Cependant, si l'association est absolument nécessaire, la dose d'entretien du voriconazole peut être augmentée de 200 mg à 350 mg par voie orale, deux fois par jour (de 100 mg à 200 mg par voie orale, deux fois par jour

chez les patients de moins de 40 kg), voir rubriques 4.4 et 4.5.

L'éfavirenz peut être administré simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 400 mg toutes les 12 heures et si la dose d'éfavirenz est diminuée de 50 %, soit à 300 mg une fois par jour. Lorsque le traitement par voriconazole est arrêté, la dose initiale d'éfavirenz doit être rétablie (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Patients âgés
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Patients insuffisants rénaux
La pharmacocinétique du voriconazole administré par voie orale n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'administration orale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère (voir rubrique 5.2).

Le voriconazole est hémodialysé à une clairance de 121 ml/min. Une hémodialyse de 4 heures n'élimine pas une quantité suffisante de voriconazole pour justifier une adaptation posologique.

Patients insuffisants hépatiques
Il est recommandé d'utiliser les doses de charge standards mais de diviser par deux la dose d'entretien chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B) recevant du voriconazole (voir rubrique 5.2).

Le voriconazole n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique chronique sévère (Child-Pugh C).

On ne dispose que de données limitées sur la sécurité de VFEND chez les patients présentant des valeurs anormales des tests de la fonction hépatique (aspartate aminotransférase [ASAT], alanine aminotransférase [ALAT], phosphatase alcaline [PAL] ou bilirubine totale > 5 fois la limite supérieure de la normale).

Le voriconazole a été associé à des élévations des résultats des tests de la fonction hépatique et à des signes cliniques de lésions hépatiques, comme l'ictère et doit être utilisé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère seulement si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus. Les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave doivent être étroitement surveillés en raison de la toxicité du médicament (voir rubrique 4.8).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de VFEND chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration
Les comprimés pelliculés de VFEND doivent être pris au moins une heure avant ou une heure après un repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Administration concomitante avec des substrats du CYP3A4, la terfénadine, l'astémizole, le cisapride, le pimozide ou la quinidine car une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante avec la rifampicine, la carbamazépine ou le phénobarbital car ces médicaments sont susceptibles de diminuer de manière significative les concentrations plasmatiques de voriconazole (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de doses standards de voriconazole avec des doses d'éfavirenz supérieures ou égales à 400 mg une fois par jour est contre-indiquée car l'éfavirenz diminue significativement les concentrations plasmatiques de voriconazole chez les sujets sains à ces doses. Le voriconazole est également responsable d'une augmentation significative des concentrations plasmatiques d'éfavirenz (voir rubrique 4.5, pour des doses plus faibles voir rubrique 4.4).

Administration concomitante avec des doses élevées de ritonavir (400 mg et plus deux fois par jour) car le ritonavir diminue significativement les concentrations plasmatiques de voriconazole chez les sujets sains à cette dose (voir rubrique 4.5, pour des doses plus faibles voir rubrique 4.4).

Administration concomitante avec des alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine), substrats du CYP3A4, car une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner de l'ergotisme (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante avec le sirolimus, car le voriconazole est susceptible d'augmenter de manière significative les concentrations plasmatiques de sirolimus (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante avec le millepertuis (*Hypericum perforatum*) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité
Il convient d'être prudent en cas d'administration de VFEND chez des patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité à d'autres azolés (voir aussi rubrique 4.8).

Système cardiovasculaire
Le voriconazole, a été associé à un allongement de l'intervalle QTc. De rares cas de torsades de pointes ont été rapportés chez des patients traités par voriconazole présentant des facteurs de risque ayant pu y contribuer tels que des antécédents de chimiothérapie cardiotoxique, de cardiomyopathie, d'hypokaliémie et la prise de médicaments concomitants. Le voriconazole doit être administré avec prudence chez les patients présentant des conditions potentiellement pro-arythmogènes, telles que :

- Allongement du QTc congénital ou acquis.
- Cardiomyopathie, en particulier en présence d'une insuffisance cardiaque.
- Bradycardie sinusale.
- Présence d'arythmie symptomatique.
- Médicament concomitant connu pour allonger l'intervalle QTc. Les perturbations électrolytiques telles qu'une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypocalcémie doivent être surveillées et corrigées, si nécessaire, avant le début et au cours du traitement par voriconazole (voir rubrique 4.2). Une étude a évalué chez des volontaires sains l'effet sur l'intervalle QTc de doses uniques de voriconazole allant jusqu'à 4 fois la dose journalière usuelle. Aucun patient n'a présenté d'intervalle dépassant la valeur seuil de 500 msec, valeur pouvant être cliniquement significative (voir rubrique 5.1).

Toxicité hépatique
Au cours des essais cliniques, des cas peu fréquents de réactions hépatiques sévères sont survenus lors du traitement par voriconazole (y compris hépatite clinique, cholestase et insuffisance hépatique fulminante, incluant des décès). Les cas de réactions hépatiques ont été observés principalement chez des patients présentant d'autres affections sous-jacentes graves (principalement hémopathies malignes). Des réactions hépatiques transitoires, comme des hépatites et des ictères sont survenues chez des patients ne présentant pas d'autre facteur de risque identifiable. Les troubles hépatiques ont généralement été réversibles à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Surveillance de la fonction hépatique
Il convient de surveiller étroitement l'apparition d'une toxicité hépatique chez les patients recevant VFEND. La prise en charge des patients doit inclure une évaluation en laboratoire de la fonction hépatique (en particulier de l'ASAT et de l'ALAT) au début du traitement par VFEND et au moins une fois par semaine pendant le premier mois de traitement. La durée du traitement doit être aussi courte que possible. Cependant, si, après évaluation du rapport bénéfice-risque, le traitement est poursuivi (voir rubrique 4.2), la fréquence de la surveillance pourra être diminuée à une fois par mois si aucune modification des tests de la fonction hépatique n'est observée.

En cas d'élévation significative des tests de la fonction hépatique, le traitement par VFEND doit être interrompu, à moins que l'évaluation médicale du rapport bénéfice-risque du traitement ne justifie sa poursuite.

La surveillance de la fonction hépatique doit être effectuée chez les enfants et les adultes.

Effets indésirables visuels
Des cas d'effets indésirables visuels prolongés ont été rapportés, incluant une vision trouble, une névrite optique et un œdème papillaire (voir rubrique 4.8).

Effets indésirables rénaux
Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été observés chez des patients atteints de pathologies graves traités par VFEND. Les patients sous voriconazole sont susceptibles d'être traités simultanément par des médicaments néphrotoxiques et de présenter des affections concomitantes pouvant conduire à une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.8).

Surveillance de la fonction rénale
Les patients doivent être surveillés afin de détecter toute anomalie de la fonction rénale. Cette surveillance doit comprendre une évaluation en laboratoire, en particulier de la créatinine sérique.

Surveillance de la fonction pancréatique
Les patients, particulièrement les enfants, qui présentent des facteurs de risque de pancréatite aiguë (par exemple chimiothérapie récente, greffe de cellules souches hématopoïétiques [GCSH]), doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par VFEND. La surveillance de l'amylase ou de la lipase sérique est à envisager dans cette situation clinique.

Effets indésirables cutanés
A de rares occasions, certains patients ont développé des réactions cutanées exfoliatives, telles que le syndrome de Stevens-Johnson, lors d'un traitement par VFEND. En cas d'éruption cutanée, le patient doit être étroitement surveillé et VFEND doit être interrompu si les lésions progressent.

VFEND a également été associé à des cas de phototoxicité et de pseudo-porphyrie. Il est recommandé à tous les patients, y compris les enfants, de ne pas s'exposer au soleil pendant le traitement par VFEND et de prendre des mesures appropriées telles que le port de vêtements pour se protéger ou l'utilisation d'écrans solaires ayant un indice de protection (IP) élevé.

Traitement à long terme
Une exposition au long cours au voriconazole (traitement curatif ou prophylactique) sur une durée supérieure à 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque. Les médecins doivent par conséquent envisager la nécessité de limiter l'exposition à VFEND (voir rubriques 4.2 et 5.1). Les événements indésirables graves suivants ont été rapportés lors d'un traitement au long cours par VFEND :

Des cas de carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) ont été rapportés chez des patients, certains d'entre eux avaient rapporté des réactions phototoxiques auparavant. En cas de survenue de réactions phototoxiques, un avis pluridisciplinaire doit être demandé, et le patient doit être adressé à un dermatologue. L'arrêt de VFEND et le recours à d'autres agents antifongiques doivent être envisagés. Un bilan dermatologique doit être pratiqué de façon systématique et régulière, si le traitement par

VFEND est poursuivi malgré l'apparition de lésions associées à une phototoxicité, afin de permettre le dépistage et la prise en charge précoces de lésions précancéreuses. VFEND doit être arrêté en présence de lésions cutanées précancéreuses ou d’un carcinome épidermoïde de la peau.

Des cas de périostite non infectieuse avec élévation des taux de fluorure et de phosphatases alcalines ont été rapportés chez des patients transplantés. Si un patient développe une douleur du squelette et présente des clichés radiologiques compatibles avec une périostite, l’arrêt de VFEND doit être envisagé après avis pluridisciplinaire.

Population pédiatrique
La sécurité et l’efficacité chez les enfants de moins de deux ans n’a pas été établie (voir rubriques 4.8 et 5.1). Le voriconazole est indiqué chez les enfants à partir de deux ans. La fonction hépatique doit être surveillée chez les enfants et les adultes. La biodisponibilité orale peut être limitée chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans qui souffrent de malabsorption et qui présentent un très faible poids corporel pour leur âge. Dans ce cas, l'administration du voriconazole par voie intraveineuse est recommandée.

La fréquence des réactions de phototoxicité est plus élevée dans la population pédiatrique. L’évolution vers un CEC ayant été rapportée, des mesures strictes de photoprotection sont nécessaires dans cette population de patients. Chez les enfants présentant des lésions de photovieillissement telles que des lentigos ou des éphélides, il est recommandé d’éviter de s’exposer au soleil et d’effectuer une surveillance dermatologique, même après l’arrêt du traitement.

Prophylaxie
En cas d’événements indésirables liés au traitement (hépatotoxicité, réactions cutanées sévères incluant une phototoxicité et un CEC, troubles visuels prolongés ou sévères et périostite), l’arrêt du voriconazole et le recours à d’autres agents antifongiques doivent être envisagés.

Phénytoïne (substrat de l’isoenzyme CYP2C9 et inducteur puissant du CYP450)
Une surveillance étroite des concentrations de phénytoïne est recommandée en cas d’administration concomitante avec la phénytoïne et le voriconazole. L’administration concomitante de voriconazole et de phénytoïne doit être évitée sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru (voir rubrique 4.5).

Efavirenz (inducteur du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4)
Lors de l'administration concomitante de voriconazole et d’éfavirenz, la dose de voriconazole doit être augmentée à 400 mg toutes les 12 heures et la dose d’éfavirenz doit être diminuée à 300 mg toutes les 24 heures (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).

Rifabutine (inducteur puissant du CYP450)
Une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des effets indésirables liés à la rifabutine (par exemple uvéite) est recommandée en cas d’administration concomitante de rifabutine et de voriconazole. L’administration concomitante de voriconazole et de rifabutine doit être évitée sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru (voir rubrique 4.5).

Ritonavir (inducteur puissant du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4)
L’administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à faible dose (100 mg deux fois par jour) doit être évitée sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient justifie l’utilisation du voriconazole (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Evérolimus (substrat du CYP3A4, substrat de la glycoprotéine P)
L’administration concomitante de voriconazole et d’évérolimus n’est pas recommandée car il est attendu que le voriconazole augmente significativement les concentrations d’évérolimus. Les données sont actuellement insuffisantes pour recommander une adaptation posologique dans cette situation (voir rubrique 4.5).

Méthadone (substrat du CYP3A4)
Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à la méthadone, incluant un allongement de l'intervalle QTc, est recommandée en cas d'administration concomitante avec le voriconazole, en raison de l'augmentation des taux de méthadone après administration concomitante avec le voriconazole. Une réduction de la posologie de la méthadone peut être nécessaire (voir rubrique 4.5).

Opiacés d'action rapide (substrat du CYP3A4)
Une réduction de la dose d'alfentanil, de fentanyl et des autres opiacés d'action rapide, de structure similaire à l'alfentanil et métabolisés par le CYP3A4 (par exemple sufentanil) doit être envisagée lors de l'administration concomitante avec le voriconazole (voir rubrique 4.5). Puisque l'administration concomitante de l'alfentanil avec le voriconazole prolonge la demi-vie de l'alfentanil de 4 fois et que d'après la publication d'une étude indépendante, l'administration concomitante de voriconazole et de fentanyl a entraîné une augmentation de l'ASC 0-∞ moyenne du fentanyl, une surveillance fréquente des effets indésirables associés aux opiacés (incluant une plus longue période de surveillance respiratoire) peut être nécessaire.

Opiacés d'action longue (substrat du CYP3A4)
Une réduction de la dose d'oxycodone et des autres opiacés d'action longue métabolisés par le CYP3A4 (par exemple hydrocodone) doit être envisagée lors de l'administration concomitante avec le voriconazole. Une surveillance fréquente des effets indésirables associés aux opiacés peut être nécessaire (voir rubrique 4.5).

Fluconazole (inhibiteur du CYP2C9, CYP2C19 et du CYP3A4)
L'administration orale concomitante du voriconazole et du fluconazole a entraîné une augmentation significative de la Cmax et de l'ASC_τ du voriconazole chez des sujets sains. La réduction de la dose et/ou de la fréquence du voriconazole et du fluconazole qui permettrait d'éliminer cet effet n'a pas été établie. Une surveillance des effets indésirables associés au voriconazole est recommandée lorsque le voriconazole est administré à la suite du fluconazole (voir rubrique 4.5).

Les comprimés de VFEND contiennent du lactose et ne doivent pas être administrés aux patients présentant de rares troubles héréditaires d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P450 et inhibe leur activité. Les inhibiteurs ou les inducteurs de ces isoenzymes peuvent respectivement augmenter ou réduire les concentrations plasmatiques du voriconazole et le voriconazole peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par ces isoenzymes du CYP450.

Sauf spécification contraire, toutes les études d'interaction ont été conduites chez des sujets sains adultes de sexe masculin après administrations multiples de 200 mg de voriconazole par voie orale deux fois par jour jusqu'à l'obtention de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques. Ces résultats sont applicables aux autres populations et aux autres voies d'administration.

Le voriconazole doit être administré avec prudence chez les patients ayant un traitement concomitant connu pour allonger l'intervalle QTc. L'administration concomitante est contre-indiquée lorsqu'il existe également un risque que le voriconazole augmente les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par les isoenzymes du CYP3A4 (certains antihistaminiques, la quinidine, le cisapride, le pimozide) (voir ci-dessous et rubrique 4.3).

Tableau des interactions
Les interactions entre le voriconazole et d'autres médicaments sont mentionnées dans le tableau ci-dessous. La direction de la flèche pour chaque paramètre pharmacocinétique est basée sur la valeur de l'intervalle de confiance à 90 % du ratio de la moyenne géométrique, située à l'intérieur (↔), en

dessous (↓) ou au-dessus (↑) de la fourchette 80-125 %. L'astérisque (*) indique une interaction réciproque. ASC_τ, ASC_t et $ASC_{0-\infty}$ représentent respectivement une aire sous la courbe sur un intervalle de dosage, du temps 0 à un temps avec une mesure détectable et du temps 0 à l'infini.

Les interactions dans le tableau sont présentées dans l'ordre suivant : contre-indications, interactions nécessitant une adaptation posologique, interactions nécessitant une surveillance clinique et/ou biologique étroite, et enfin interactions pharmacocinétiques non significatives mais pouvant présenter un intérêt clinique dans ce domaine thérapeutique.

Médicament ***[Mécanisme de l'interaction]***	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Astemizole, cisapride, pimozide, quinidine et terfenadine *[substrats CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, l'augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Carbamazépine et barbituriques d'action longue (p.ex., phénobarbital, méphobarbital) *[puissants inducteurs du cytochrome P450]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, la carbamazépine et les barbituriques d'action longue sont susceptibles de diminuer significativement les concentrations plasmatiques du voriconazole.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Efavirenz (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse) *[inducteur du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4]* Efavirenz 400 mg une fois par jour administré avec 200 mg de voriconazole deux fois par jour*	Efavirenz C_{max} ↑ 38 % Efavirenz ASCτ ↑ 44 % Voriconazole C_{max} ↓ 61 % Voriconazole ASCτ ↓ 77 %	L'utilisation de doses standards de voriconazole avec des doses d'éfavirenz de 400 mg une fois par jour ou plus est **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3).
Efavirenz 300 mg par jour administré avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour*	Comparativement à 600 mg d'éfavirenz une fois par jour, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz ASCτ ↑ 17 % Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↑ 23% Voriconazole ASCτ ↓ 7%	Le voriconazole peut être administré avec l'éfavirenz, si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 400 mg deux fois par jour et la dose d'éfavirenz est diminuée à 300 mg une fois par jour. Lorsque le traitement par voriconazole est arrêté, la dose initiale d'éfavirenz doit être rétablie (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Médicament *[Mécanisme de l'interaction]*	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple ergotamine et dihydroergotamine) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des alcaloïdes de l'ergot de seigle et d'entraîner de l'ergotisme.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Rifabutine *[inducteur puissant du CYP450]* 300 mg une fois par jour 300 mg une fois par jour (administré avec 350 mg de voriconazole deux fois par jour)* 300 mg une fois par jour (administré avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour)*	Voriconazole C_{max} ↓ 69 % Voriconazole ASCτ ↓ 78 % Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↓ 4% Voriconazole ASCτ ↓ 32% Rifabutine C_{max} ↑ 195% Rifabutine ASCτ ↑ 331% Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↑ 104% Voriconazole ASCτ ↑ 87%	L'administration concomitante de voriconazole et de rifabutine doit être évitée sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru. La dose d'entretien du voriconazole peut être augmentée à 5 mg/kg par voie intraveineuse deux fois par jour ou de 200 mg à 350 mg par voie orale deux fois par jour (100 mg à 200 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg) (voir rubrique 4.2). Une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des effets indésirables liés à la rifabutine (p.ex. uvéite) est recommandée en cas d'administration concomitante de rifabutine et de voriconazole.
Rifampicine (600 mg une fois par jour) *[puissant inducteur du CYP450]*	Voriconazole C_{max} ↓ 93 % Voriconazole ASCτ ↓ 96%	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Ritonavir (inhibiteur de la protéase) *[puissant inducteur du CYP450 ; substrat et inhibiteur du CYP3A4]* Dose élevée (400 mg deux fois par jour) Dose faible (100 mg deux fois par jour)*	Ritonavir C_{max} and ASCτ ↔ Voriconazole C_{max} ↓ 66 % Voriconazole ASCτ ↓ 82 % Ritonavir C_{max} ↓ 25 % Ritonavir ASCτ ↓13 % Voriconazole C_{max} ↓ 24 % Voriconazole ASCτ ↓ 39 %	L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à dose élevée (400 mg et plus deux fois par jour) est **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3). L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à faible dose (100 mg deux fois par jour) doit être évitée, sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient justifie l'utilisation du voriconazole.

Médicament ***[Mécanisme de l'interaction]***	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Millepertuis *[inducteur du CYP450, inducteur de la glycoprotéine P]* 300 mg trois fois par jour (administré avec une dose unique de 400 mg de voriconazole)	D'après la publication d'une étude indépendante, Voriconazole $ASC_{0-\infty}$ ↓ 59 %	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Evérolimus *[substrat du CYP3A4, substrat de la glycoprotéine P]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations plasmatiques d'évérolimus.	L'administration concomitante de voriconazole et d'évérolimus n'est pas recommandée car le voriconazole augmente significativement les concentrations d'évérolimus. (voir rubrique 4.4).
Fluconazole (200 mg une fois par jour) *[inhibiteur du CYP2C9, CYP2C19 et du CYP3A4]*	Voriconazole C_{max} ↑ 57 % Voriconazole ASCτ ↑ 79 % Fluconazole C_{max} non déterminée Fluconazole ASCτ non déterminée	La réduction de la dose et/ou de la fréquence du voriconazole et du fluconazole qui permettrait d'éliminer cet effet n'ont pas été établies. Une surveillance des effets indésirables associés au voriconazole est recommandée si le voriconazole est administré à la suite du fluconazole.
Phénytoïne *[substrat du CYP2C9 et inducteur puissant du CYP450]* 300 mg une fois par jour 300 mg une fois par jour (administré avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour)*	Voriconazole C_{max} ↓ 49 % Voriconazole ASCτ ↓ 69 % Phénytoïne C_{max} ↑ 67 % Phénytoïne ASCτ ↑ 81 % Comparativement à 200 mg de Voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↑ 34% Voriconazole ASCτ ↑ 39%	L'administration concomitante de voriconazole et de phénytoïne doit être évitée, sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru. Une surveillance étroite des taux plasmatiques de phénytoïne est recommandée. La phénytoïne peut être administrée simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 5 mg/kg deux fois par jour par voie intraveineuse ou de 200 mg à 400 mg par voie orale deux fois par jour (ou de 100 mg à 200 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg) (voir rubrique 4.2).

Médicament ***[Mécanisme de l'interaction]***	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Anticoagulants Warfarine (30 mg en dose unique, administré avec 300 mg de voriconazole deux fois par jour) *[substrat du CYP2C9]* Autres coumarines orales (par exemple phenprocoumone, acénocoumarol) *[substrats du CYP2C9 et du CYP3A4]*	 Le temps de prothrombine a été augmenté au maximum d'environ 2 fois. Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des coumarines et donc d'augmenter le temps de prothrombine.	 Une surveillance étroite du temps de prothrombine ou d'autres tests appropriés de l'anticoagulation est recommandée et la posologie des anticoagulants doit être ajustée en conséquence.
Benzodiazépines (par exemple, midazolam, triazolam, alprazolam) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des benzodiazépines qui sont métabolisées par le CYP3A4 et d'induire une action sédative prolongée.	Une réduction de la dose des benzodiazépines doit être envisagée.

Médicament *[Mécanisme de l'interaction]*	**Interaction Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Immunosuppresseurs *[substrats du CYP3A4]* Sirolimus (dose unique de 2 mg) Ciclosporine (chez des transplantés rénaux stables, recevant un traitement chronique de ciclosporine) Tacrolimus (dose unique de 0,1 mg/kg)	 D'après la publication d'une étude indépendante, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 fois Sirolimus $ASC_{0-\infty}$ ↑ 11 fois Ciclosporine C_{max} ↑ 13 % Ciclosporine ASC_{τ} ↑ 70 % Tacrolimus C_{max} ↑ 117 % Tacrolimus ASC_t ↑ 221 %	 L'administration concomitante de voriconazole et de sirolimus est **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3). Lorsqu'un traitement par voriconazole est initié chez un patient déjà traité par ciclosporine, il est recommandé de diviser par deux la dose de ciclosporine et de surveiller étroitement les concentrations de ciclosporine. Des concentrations élevées de ciclosporine ont été associées à une néphrotoxicité. Quand le traitement par voriconazole est interrompu, les concentrations de ciclosporine doivent être étroitement surveillées et la dose augmentée si nécessaire. Lorsqu'un traitement par voriconazole est initié chez un patient déjà traité par tacrolimus, il est recommandé de diviser par trois la dose de tacrolimus et de surveiller étroitement les concentrations du tacrolimus. Des concentrations augmentées de tacrolimus ont été associées à une néphrotoxicité. Quand le traitement par voriconazole est interrompu, les concentrations de tacrolimus doivent être étroitement surveillées et la dose augmentée si nécessaire.
Opiacés d'action longue *[substrats du CYP3A4]* Oxycodone (dose unique de 10 mg)	 D'après la publication d'une étude indépendante, Oxycodone C_{max} ↑ 1,7 fois Oxycodone $ASC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 fois	Une réduction de la posologie de l'oxycodone et des autres opiacés d'action longue métabolisés par CYP3A4 (par exemple hydrocodone) doit être envisagée. Une surveillance fréquente des effets indésirables associés aux opiacés peut être nécessaire.

Médicament ***[Mécanisme de l'interaction]***	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Méthadone (32-100 mg une fois par jour) *[substrat du CYP3A4]*	R-méthadone (active) C_{max} ↑ 31 % R-méthadone (active) ASCτ ↑ 47 % S-méthadone C_{max} ↑ 65 % S-méthadone ASCτ ↑ 103 %	Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à l'administration de méthadone, incluant un allongement de l'intervalle QTc, est recommandée. Une réduction de la posologie de la méthadone peut être nécessaire.
Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens (AINS) *[substrats du CYP2C9]* Ibuprofène (dose unique de 400 mg) Diclofénac (dose unique de 50 mg)	S-Ibuprofène C_{max} ↑ 20 % S-Ibuprofène $ASC_{0-\infty}$ ↑ 100 % Diclofénac C_{max} ↑ 114 % Diclofénac $ASC_{0-\infty}$ ↑ 78 %	Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à l'administration des AINS est recommandée. Une réduction de la posologie des AINS peut être nécessaire.
Oméprazole (40 mg une fois par jour)* *[inhibiteur du CYP2C19 ; substrat du CYP2C19 et du CYP3A4]*	Oméprazole C_{max} ↑ 116 % Oméprazole ASCτ ↑ 280 % Voriconazole C_{max} ↑ 15 % Voriconazole ASCτ ↑ 41 % D'autres inhibiteurs de la pompe à protons, substrats du CYP2C19, peuvent également être inhibés par le voriconazole et ce qui peut entraîner des augmentations des concentrations plasmatiques de ces médicaments.	Aucune adaptation de la posologie du voriconazole n'est recommandée. Lorsqu'un traitement par voriconazole est initié chez un patient recevant déjà de l'oméprazole à des doses de 40 mg ou plus, il est recommandé de diviser par deux la dose d'oméprazole.
Contraceptifs oraux * *[substrats du CYP3A4; inhibiteur du CYP2C19]* Noréthisterone/éthinylestradiol (1 mg/0,035 mg une fois par jour)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36 % Ethinylestradiol ASCτ ↑ 61 % Noréthisterone C_{max} ↑ 15 % Noréthisterone ASCτ ↑ 53 % Voriconazole C_{max} ↑ 14 % Voriconazole ASCτ ↑ 46 %	Une surveillance des effets indésirables liés à l'administration des contraceptifs oraux, en plus de ceux associés au voriconazole, est recommandée.
Opiacés d'action rapide *[substrats du CYP3A4]* Alfentanil (dose unique de 20 µg/kg, administré avec de la naloxone) Fentanyl (dose unique de 5 µg/kg)	D'après la publication d'une étude indépendante, Alfentanil $ASC_{0-\infty}$ ↑ 6 fois D'après la publication d'une étude indépendante, Fentanyl $ASC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 fois	Une réduction de la posologie d'alfentanil, de fentanyl et d'autres opiacés d'action rapide, de structure similaire à l'alfentanil et métabolisés par le CYP3A4 (p.ex. sufentanil) doit être envisagée. Une surveillance prolongée et fréquente de l'apparition de dépression respiratoire et d'autres effets indésirables associés aux opiacés est recommandée.

Médicament ***[Mécanisme de l'interaction]***	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Statines (p.ex. lovastatine) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des statines qui sont métabolisées par le CYP3A4 et qui pourraient entraîner une rhabdomyolyse.	Une réduction de la posologie des statines doit être envisagée.
Sulfonylurées (p.ex. tolbutamide, glipizide, glyburide) *[substrats du CYP2C9]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des sulfonylurées et donc de provoquer une hypoglycémie.	Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. Une réduction de la posologie des sulfonylurées doit être envisagée.
Alcaloïdes de la pervenche (p.ex., vincristine et vinblastine) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des alcaloïdes de la pervenche et provoquer une neurotoxicité.	Une réduction de la posologie des alcaloïdes de la pervenche doit être envisagée.
Autres inhibiteurs de la protéase du VIH (p.ex., saquinavir, amprenavir et nelfinavir)* *[substrats et inhibiteurs du CYP3A4]*	N'a pas été cliniquement étudié. Des études *in vitro* ont montré que le voriconazole pouvait inhiber le métabolisme des inhibiteurs de la protéase du VIH et que le métabolisme du voriconazole pouvait être inhibé par les inhibiteurs de la protéase du VIH.	Une surveillance étroite des signes de toxicité médicamenteuse et/ou de perte d'efficacité et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (p.ex. delavirdine, névirapine)* *[substrats du CYP3A4 ; inducteurs ou inhibiteurs du CYP450]*	N'a pas été cliniquement étudié. Des études *in vitro* ont montré que le métabolisme du voriconazole pouvait être inhibé par les INNTI et que le voriconazole pouvait inhiber le métabolisme des INNTI. Les résultats de l'effet de l'éfavirenz sur le voriconazole suggèrent que le métabolisme du voriconazole pourrait être induit par les INNTI.	Une surveillance étroite des signes de toxicité médicamenteuse et/ou de perte d'efficacité et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires.
Cimétidine (400 mg deux fois par jour) *[inhibiteur non spécifique du CYP450 et augmente le pH gastrique]*	Voriconazole C_{max} ↑ 18 % Voriconazole ASCτ ↑ 23 %	Aucune adaptation posologique
Digoxine (0,25 mg une fois par jour) *[substrat de la glycoprotéine P]*	Digoxine C_{max} ↔ Digoxine ASCτ ↔	Aucune adaptation posologique
Indinavir (800 mg trois fois par jour) *[inhibiteur et substrat du CYP3A4]*	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir ASCτ ↔ Voriconazole C_{max} ↔ Voriconazole ASCτ ↔	Aucune adaptation posologique

Médicament *[Mécanisme de l'interaction]*	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Antibiotiques du groupe des macrolides Erythromycine (1 g deux fois par jour) *[inhibiteur du CYP3A4]* Azithromycine (500 mg une fois par jour)	 Voriconazole C_{max} et ASCτ ↔ Voriconazole C_{max} et ASCτ ↔ L'effet du voriconazole sur l'érythromycine ou l'azithromycine n'est pas connu.	Aucune adaptation posologique
Acide mycophénolique (dose unique de 1 g) *[substrat de l'UDP-glucuronyl transférase]*	Acide mycophénolique C_{max} ↔ Acide mycophénolique ASC_t ↔	Aucune adaptation posologique
Prednisolone (dose unique de 60 mg) *[substrat du CYP3A4]*	Prednisolone C_{max} ↑ 11 % Prednisolone $ASC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Aucune adaptation posologique
Ranitidine (150 mg deux fois par jour) *[augmente le pH gastrique]*	Voriconazole C_{max} et ASCτ ↔	Aucune adaptation posologique

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données pertinentes disponibles sur l'utilisation de VFEND chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

VFEND ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si les bénéfices escomptés pour la mère sont clairement supérieurs aux risques encourus par le fœtus.

Femmes en âge de procréer
Les femmes en âge de procréer doivent obligatoirement utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Allaitement
L'excrétion du voriconazole dans le lait maternel n'a pas été étudiée. L'allaitement doit être interrompu dès le début du traitement par VFEND.

Fécondité
Dans une étude menée chez l'animal, aucune altération de la fertilité n'a été montrée chez les rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

VFEND a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il peut provoquer des modifications transitoires et réversibles de la vision, notamment une vision trouble, une acuité visuelle altérée/améliorée et/ou une photophobie. Les patients doivent donc éviter toute activité potentiellement dangereuse, telle que la conduite d'un véhicule ou la manipulation de machines, lorsqu'ils présentent ces symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Le profil de sécurité du voriconazole est fondé sur une banque de données globale incluant plus de 2000 sujets (dont 1655 patients inclus dans des essais cliniques et 279 dans des essais sur la prophylaxie). Il s'agit d'une population hétérogène, avec des patients présentant des hémopathies malignes, des patients infectés par le VIH et présentant des candidoses œsophagiennes et des infections fongiques réfractaires, des patients non neutropéniques avec candidémie ou aspergillose et des volontaires sains. Chez sept cent cinq (705) patients, la durée de traitement a dépassé 12 semaines dont 164 ont reçu du voriconazole pendant plus de 6 mois.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des troubles de la vision, une pyrexie, un rash, des vomissements, des nausées, des diarrhées, des maux de tête, un œdème périphérique, des anomalies des tests de la fonction hépatique, une détresse respiratoire et des douleurs abdominales.

Ces effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée lors de l'analyse des données de sécurité d'emploi en fonction de l'âge, la race ou le sexe.

Tableau des effets indésirables
Comme la plupart des études a été réalisée en ouvert, le tableau ci-dessous reprend tous les effets indésirables ayant un lien de causalité possible, par classe d'organes et par fréquence.

Les catégories de fréquence sont exprimées comme suit : Très fréquent (≥ 1/10) ; Fréquent (≥ 1/100 et < 1/10) ; Peu fréquent (≥ 1/1000 et < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 et < 1/1000) et très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables rapportés chez des sujets traités par le voriconazole :

Classe organe	**Effets indésirables**
Infections et Infestations	
Fréquent	Gastro-entérite, sinusite, gingivite
Peu fréquent	Colite pseudomembraneuse, lymphangite, péritonite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	
Fréquence indéterminée	Carcinome épidermoïde cutané*
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Agranulocytose, pancytopénie, thrombocytopénie, anémie
Peu fréquent	Coagulation intravasculaire disséminée, défaillance de la moëlle osseuse, leucopénie, lymphadénopathie, éosinophilie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Peu fréquent	Réaction anaphylactoïde

Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Insuffisance cortico-surrénalienne, hypothyroïdie
Rare	Hyperthyroïdie
Affections du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Œdème périphérique
Fréquent	Hypoglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, hallucinations, anxiété, insomnie, agitation, état confusionnel
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Convulsion, tremblements, paresthésie, hypertonie, somnolence, syncope, étourdissements
Peu fréquent	Œdème cérébral, encéphalopathie, syndrome extrapyramidal, neuropathie périphérique, ataxie, hypoesthésie, dysgueusie, nystagmus
Rare	Encéphalopathie hépatique, syndrome de Guillain-Barré
Affections oculaires	
Très fréquent	Atteintes visuelles (incluant vision trouble [voir rubrique 4.4], chromatopsie et photophobie)
Fréquent	Hémorragie rétinienne
Peu fréquent	Crise oculogyre, œdème papillaire (voir rubrique 4.4), neuropathie optique (incluant névrite optique, voir rubrique 4.4), sclérite, blépharite, diplopie
Rare	Atrophie optique, opacité cornéenne
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Hypoacousie, vertiges, acouphènes
Affections cardiaques	
Fréquent	Arythmie supraventriculaire, tachycardie, bradycardie
Peu fréquent	Fibrillation ventriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachycardie supraventriculaire, tachycardie ventriculaire
Rare	Torsades de pointes, bloc auriculo-ventriculaire complet, bloc de branche, rythme nodal
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, phlébite
Peu fréquent	Thrombophlébite

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Détresse respiratoire
Fréquent	Syndrome de détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée
Fréquent	Dyspepsie, constipation, chéilite
Peu fréquent	Pancréatite, duodénite, glossite, oedème de la langue
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Anomalies des tests de la fonction hépatique (y compris taux d'ASAT, d'ALAT, de phosphatase alcaline, de gamma-glutamyl transpeptidase [GGT], de lactate déshydrogénase [LDH], de bilirubine)
Fréquent	Ictère, ictère cholestatique, hépatite
Peu fréquent	Insuffisance hépatique, hépatomégalie, cholécystite, cholélithiase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash
Fréquent	Dermatite exfoliative, éruption maculo-papuleuse, prurit, alopécie, érythème
Peu fréquent	Syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, angio-œdème, psoriasis, urticaire, dermatite allergique, phototoxicité, éruption maculaire, éruption papuleuse, purpura, eczéma
Rare	Pseudo-porphyrie, érythème pigmenté fixe
Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux cutané*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Dorsalgie
Peu fréquent	Arthrite
Fréquence indéterminée	Périostite*
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Insuffisance rénale aiguë, hématurie
Peu fréquent	Nécrose tubulaire rénale, protéinurie, néphrite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Pyrexie
Fréquent	Douleurs thoraciques, œdème facial, frissons, asthénie, syndrome pseudogrippal
Peu fréquent	Réaction au site d'injection

Investigations	
Fréquent	Augmentation de la créatinine sérique
Peu fréquent	Allongement de l'intervalle QTc , augmentation de l'urée sérique, augmentation du taux de cholestérol

* Effets indésirables rapportés lors de l'utilisation après commercialisation

Description de certains effets indésirables

Troubles visuels
Dans les essais cliniques, les atteintes visuelles survenues avec le voriconazole ont été très fréquentes. Dans les études thérapeutiques, les troubles visuels liés au voriconazole ont été très fréquents. Dans ces études aussi bien pour un traitement court terme que long terme, environ 21 % des sujets ont présenté une perception visuelle soit altérée soit renforcée, une vision trouble, des changements de la perception des couleurs ou une photophobie. Ces troubles visuels étaient transitoires et totalement réversibles, la majorité d'entre eux ayant disparu spontanément en 60 minutes et aucun effet visuel cliniquement significatif n'a été observé. Il a semblé que ces effets s'atténuaient en cas d'administration répétée de voriconazole. Les troubles visuels étaient généralement d'intensité légère; ils n'ont que rarement entraîné un arrêt du traitement et n'étaient pas associés à des séquelles à long terme. Les troubles visuels peuvent être dus à des concentrations plasmatiques et / ou à des doses plus élevées.

Le mode d'action est inconnu, bien que le site d'action se trouve vraisemblablement dans la rétine. Au cours d'une étude chez des volontaires sains portant sur l'effet du voriconazole sur la fonction rétinienne, le voriconazole a entraîné une diminution de l'amplitude de l'onde de l'électrorétinogramme (ERG). L'ERG mesure les courants électriques dans la rétine. Les modifications de l'ERG n'ont pas progressé pendant les 29 jours de traitement et ont été complètement réversibles à l'arrêt du voriconazole.

Des cas d'effets indésirables visuels prolongés ont été rapportés lors de l'utilisation après commercialisation (voir rubrique 4.4).

Réactions dermatologiques
Les réactions dermatologiques étaient fréquentes chez les patients traités par voriconazole dans les essais cliniques. Toutefois, ces patients souffraient d'affections sous-jacentes graves et recevaient de nombreux médicaments simultanément. La plupart de ces éruptions étaient d'intensité légère à modérée. Dans de rares cas, des réactions cutanées graves ont été observées sous VFEND, y compris syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et érythème polymorphe.

Le patient qui développe une éruption cutanée doit être étroitement surveillé ; le traitement par VFEND doit être interrompu si les lésions progressent. Des réactions de photosensibilité ont été signalées, en particulier lors des traitements prolongés (voir rubrique 4.4).

Des cas de carcinomes épidermoïdes cutanés ont été rapportés chez les patients traités par VFEND au long cours ; le mécanisme n'a pas été établi (voir rubrique 4.4).

Tests de la fonction hépatique
Au cours du programme clinique de voriconazole, l'incidence globale des anomalies cliniquement significatives portant sur les transaminases était de 13,5 % (258/1918) des sujets traités par voriconazole. Les anomalies des tests de la fonction hépatique peuvent être dues à des concentrations plasmatiques et / ou à des doses plus élevées. La majorité de ces tests anormaux a été résolue au cours du traitement soit sans adaptation posologique, soit après adaptation posologique ou après arrêt du traitement.

Dans des cas peu fréquents, chez des patients présentant d'autres affections sous-jacentes sévères, le voriconazole a été impliqué dans des cas de toxicité hépatique sévère, y compris des cas d'ictère, de rares cas d'hépatite et d'insuffisance hépatique ayant entraîné la mort (voir rubrique 4.4).

Prophylaxie
Dans une étude multicentrique, comparative menée en ouvert, comparant le voriconazole à l'itraconazole dans la prophylaxie primaire chez des adultes et des adolescents receveurs d'une GCSH allogénique sans antécédents d'IFI prouvée ou probable, l'arrêt definitif du voriconazole du fait de la survenue d'EI a été rapporté chez 39,3 % des sujets, contre 39,6 % dans le bras traité par itraconazole. Les EI hépatiques apparus sous traitement ont conduit à l'arrêt definitif du médicament de l'étude chez 50 sujets (21,4 %) traités par voriconazole et chez 18 sujets (7,1 %) traités par itraconazole.

Population pédiatrique
La sécurité du voriconazole a été étudiée chez 285 enfants âgés de 2 à moins de 12 ans qui ont été traités avec le voriconazole dans le cadre d'études pharmacocinétiques (127 enfants) et de programmes d'usage compassionnel (158 enfants). Le profil des effets indésirables de ces 285 enfants était similaire à celui des adultes. Les données obtenues depuis la commercialisation suggèrent que les réactions cutanées (particulièrement les érythèmes) pourraient être plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes. Chez 22 patients âgés de moins de 2 ans ayant reçu du voriconazole dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel, les effets indésirables suivants (pour lesquels une relation avec le voriconazole ne pouvait être exclue) ont été rapportés : réaction de photosensibilité (1), arythmie (1), pancréatite (1), augmentation de la bilirubine sanguine (1), élévation des enzymes hépatiques (1), rash (1) et œdème papillaire (1). Depuis la commercialisation, des cas de pancréatite ont été rapportés chez des enfants.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Au cours des études cliniques, 3 cas de surdosage accidentel se sont produits, tous chez des enfants, qui ont reçu des doses allant jusqu'à 5 fois la dose recommandée de voriconazole par voie intraveineuse. Un seul cas de photophobie d'une durée de 10 minutes a été signalé.

Il n'existe pas d'antidote connu pour le voriconazole.

Le voriconazole est hémodialysé à une clairance de 121 ml/min. En cas de surdosage, l'hémodialyse peut aider à éliminer le voriconazole de l'organisme.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antifongiques systémiques, dérivés triazolés, code ATC : J02A C03

Mode d'action
Le voriconazole est un antifongique triazolé. Le mode d'action principal du voriconazole est l'inhibition de la déméthylation du 14 alpha-lanostérol médiée par le cytochrome P450 fongique, phase essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol fongique. L'accumulation de 14 alpha-méthyl stérol est corrélée à la perte conséquente d'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique et peut être responsable de l'activité antifongique du voriconazole. Le voriconazole a montré une plus grande sélectivité pour les enzymes du cytochrome P450 fongiques que pour les autres systèmes enzymatiques du cytochrome P450 mammifères.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique
Dans 10 essais cliniques, la médiane des concentrations plasmatiques moyennes et maximales chez les sujets pris individuellement était respectivement de 2425 ng/ml (écart interquartile : 1193 à 4380 ng/ml) et de 3742 ng/ml (écart interquartile : 2027 à 6302 ng/ml). Aucune relation positive n'a été observée entre les concentrations plasmatiques moyennes, maximales ou minimales du voriconazole et son efficacité dans les essais cliniques et cette relation n'a pas été étudiée dans les études sur la prophylaxie.

Les analyses pharmacocinétique/pharmacodynamique des données issues des essais cliniques ont permis d'établir une relation positive entre les concentrations plasmatiques de voriconazole et les anomalies des tests de la fonction hépatique ainsi que les troubles visuels. Les adaptations de la posologie n'ont pas été étudiées dans les études sur la prophylaxie.

Efficacité clinique et sécurité
In vitro, le voriconazole présente une activité antifongique à large spectre et son activité est puissante contre les espèces de *Candida* (y compris *C. krusei* résistant au fluconazole, et les souches résistantes de *C. glabrata* et *C. albicans*) ; il a une activité fongicide contre toutes les espèces d'*Aspergillus* testées. En outre, le voriconazole a une activité fongicide *in vitro* contre les champignons pathogènes émergents, y compris *Scedosporium* et *Fusarium*, qui ne sont que partiellement sensibles aux antifongiques existants.

L'efficacité clinique du voriconazole, définie comme une réponse partielle ou complète, a été démontrée sur *Aspergillus* spp., y compris *A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger* et *A. nidulans ; Candida* spp., y compris *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis* ; et un nombre limité de *C. dubliniensis, C. inconspicua,* et *C. guillermondii, Scedosporium* spp. y compris *S. apiospermum*, *S. prolificans* ; et *Fusarium* spp.

Les autres infections fongiques traitées (souvent avec une réponse partielle ou complète), ont inclus des cas isolés d'infections à *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis, Blastoschizomyces capitatus, Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserohilum rostratum, Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus, Penicillium* spp., y compris *P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis* et *Trichosporon* spp., y compris les infections à *T. beigelii*.

In vitro, l'activité du voriconazole a été mise en évidence sur des isolats d'*Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladiophialophora* spp. et *Histoplasma capsulatum*. La plupart des souches étaient inhibées à des concentrations de voriconazole de l'ordre de 0,05 à 2 µg/ml.

Une activité *in vitro* a été mise en évidence contre les pathogènes suivants, mais la signification clinique de ces résultats est inconnue : *Curvularia* spp. et *Sporothrix* spp.

Valeurs critiques
Des échantillons doivent être obtenus pour culture fongique et d'autres tests de laboratoire appropriés (sérologie, histopathologie), avant de débuter le traitement, afin d'isoler et d'identifier les micro-organismes responsables. Le traitement peut commencer avant que les résultats des cultures et des tests de laboratoire soient connus. Toutefois, dès que ces résultats sont disponibles, le traitement anti-infectieux doit être modifié en conséquence si nécessaire.

Les espèces les plus fréquemment responsables d'infections chez l'homme sont *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata* et *C. krusei*, toutes présentant habituellement des concentrations minimales inhibitrices (CMI) au voriconazole inférieures à 1 mg/L.

Cependant l'activité *in vitro* du voriconazole sur les espèces de *Candida* n'est pas uniforme. Pour *C.glabrata* particulièrement, les CMI au voriconazole sont proportionnellement plus élevées pour les isolats résistants au fluconazole que pour les isolats sensibles au fluconazole. Il est donc fortement recommandé d'identifier l'espèce de *Candida*. Si un test de sensibilité à l'antifongique est disponible,

les résultats des CMI peuvent être interprétés en utilisant les valeurs critiques établies par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Valeurs critiques EUCAST

Espèces de Candida	CMI critiques (mg/L)	
	≤S (Sensible)	**>R (Résistant)**
Candida albicans[1]	0.125	0.125
Candida tropicalis[1]	0.125	0.125
Candida parapsilosis[1]	0.125	0.125
Candida glabrata[2]	Données insuffisantes	
Candida krusei[3]	Données insuffisantes	
autres Candida spp.[4]	Données insuffisantes	

[1] Les souches avec des valeurs de CMI au dessus de la valeur critique de sensibilité (S) sont rares, ou non encore reportées. L'identification et les tests de sensibilité microbiologique sur de telles souches doivent être répétés et si le résultat est confirmé la souche doit être envoyée à un laboratoire de référence.
[2] Dans les études cliniques, la réponse au voriconazole chez les patients présentant des infections à *C. glabrata* était inférieure de 21% par rapport aux infections à *C. albicans, C. parapsilosis and C. tropicalis.* Des données *in vitro* ont montré une légère augmentation de la résistance de *C. glabrata* au voriconazole.
[3] Dans les études cliniques, la réponse au voriconazole dans les infections à *C. krusei* était similaire à *C. albicans, C. parapsilosis* et *C. tropicalis.* Toutefois, comme il n'y avait que 9 cas disponibles pour l'analyse EUCAST, il n'existe pas de données suffisantes permettant de définir des valeurs critiques pour *C. krusei*.
[4] l'EUCAST n'a pas défini de valeurs critiques au voriconazole pour les espèces non identifiées.

Expérience clinique
Dans cette rubrique, le succès clinique est défini par une réponse complète ou partielle.

Infections à *Aspergillus* - efficacité chez les patients présentant une infection à *Aspergillus* et à pronostic défavorable
Le voriconazole présente une activité fongicide *in vitro* contre *Aspergillus* spp. L'efficacité du voriconazole et son bénéfice en terme de survie comparés à l'amphotéricine B conventionnelle dans le traitement de première intention de l'aspergillose invasive aiguë ont été démontrés dans une étude ouverte, randomisée, multicentrique chez 277 patients immunodéprimés traités pendant 12 semaines. Le voriconazole était administré par voie intraveineuse avec une dose de charge de 6 mg/kg toutes les 12 heures pendant les premières 24 heures suivie par une dose d'entretien de 4 mg/kg toutes les 12 heures pendant un minimum de 7 jours. Le relais par la forme orale pouvait alors se faire avec une dose de 200 mg toutes les 12 heures. La durée médiane du traitement par voriconazole IV était de 10 jours (écart : 2-85 jours). Après le traitement par voriconazole IV, la durée médiane de traitement par voriconazole par voie orale était de 76 jours (écart : 2-232 jours).

Une réponse globale satisfaisante (résolution partielle ou complète de toute la symptomatologie associée et de toutes les anomalies radiographiques et bronchoscopiques présentes à l'inclusion) a été observée chez 53% des patients recevant le voriconazole versus 31% des patients recevant le comparateur. Le taux de survie à 84 jours sous voriconazole était plus élevé de manière statistiquement significative par rapport au comparateur, et un bénéfice cliniquement et statistiquement significatif a été observé en faveur du voriconazole à la fois pour le temps de survie et le délai avant l'arrêt du traitement dû à la toxicité.

Cette étude a confirmé les observations d'une étude prospective antérieure où une issue positive chez des sujets présentant des facteurs de risque de pronostic défavorable, y compris réaction du greffon contre l'hôte et, en particulier, infections cérébrales (généralement associées à une mortalité d'environ 100%).

Les études incluaient les aspergilloses cérébrales, sinusales, pulmonaires et disséminées chez des patients ayant subi une greffe de moelle osseuse ou d'organes, souffrant d'hémopathies malignes, de cancer ou du SIDA.

Candidémies chez les patients non neutropéniques
L'efficacité du voriconazole comparé au schéma amphotéricine B suivie de fluconazole dans le traitement des candidémies a été démontrée au cours d'une étude comparative en ouvert. Trois cent soixante-dix patients non neutropéniques (âgés de plus de 12 ans) présentant une candidémie documentée ont été inclus dans l'étude, parmi lesquels 248 traités par voriconazole. Neuf sujets inclus dans le groupe voriconazole et 5 inclus dans le groupe amphotéricine B suivie de fluconazole présentaient également une infection fongique profonde documentée. Les patients insuffisants rénaux ont été exclus de l'étude. La durée médiane de traitement a été de 15 jours dans les deux bras de traitement. Dans l'analyse principale, la réponse favorable évaluée en aveugle, par un comité indépendant (Data Review Committee) était définie comme étant la résolution ou l'amélioration de tous les signes et symptômes cliniques de l'infection avec éradication de *Candida* du sang et des sites profonds infectés, 12 semaines après la fin du traitement. Les patients pour lesquels aucune évaluation n'a été faite 12 semaines après la fin du traitement ont été considérés comme des échecs. Dans cette analyse, une réponse favorable a été observée chez 41% des patients inclus dans les deux bras de traitement.

Dans une analyse secondaire, pour laquelle ont été utilisées les évaluations réalisées par le comité indépendant-au dernier temps d'évaluation (fin du traitement, 2, 6, ou 12 semaines après la fin du traitement), le voriconazole et le schéma amphotéricine B suivie de fluconazole ont montré des taux de réponse favorable de 65 % et 71 %, respectivement.

Les évaluations des réponses favorables réalisées par l'investigateur à chacun de ces temps d'évaluation sont indiquées dans le tableau suivant.

Temps d'évaluation	***Voriconazole* (N = 248)**	***Amphotéricine B→ fluconazole* (N = 122)**
En fin du traitement	178 (72 %)	88 (72 %)
2 semaines après la fin du traitement	125 (50 %)	62 (51 %)
6 semaines après la fin du traitement	104 (42 %)	55 (45 %)
12 semaines après la fin du traitement	104 (42 %)	51 (42 %)

Infections réfractaires graves à *Candida*
L'étude incluait 55 patients atteints d'infections systémiques réfractaires graves à *Candida* (incluant candidémie, candidose disséminée et autre candidose invasive) pour lesquelles un traitement antifongique antérieur, en particulier le fluconazole, s'était révélé inefficace. Une réponse favorable a été observée chez 24 patients (15 réponses complètes, 9 réponses partielles). Chez les espèces non *albicans* résistantes au fluconazole, une réponse positive a été obtenue dans 3/3 des cas d'infections à *C. krusei* (réponses complètes) et dans 6/8 des cas d'infections à *C. glabrata* (5 réponses complètes, 1 réponse partielle). Des données limitées de sensibilité étayent les données d'efficacité clinique.

Infections à *Scedosporium* et *Fusarium*
Le voriconazole est efficace contre les champignons pathogènes rares suivants :

Scedosporium spp. : une réponse positive au traitement sous voriconazole a été observée chez 16 patients sur 28 (6 réponses complètes, 10 partielles) présentant une infection à *S. apiospermum* et chez 2 patients sur 7 (2 réponses partielles) présentant une infection à *S. prolificans*. En outre, une réponse positive a été signalée chez 1 patient sur 3 présentant des infections dues à plus d'un organisme y compris *Scedosporium* spp.

Fusarium spp. : 7 patients sur 17 (3 réponses complètes, 4 partielles) ont été traités avec succès par voriconazole. Parmi ces 7 patients, 3 présentaient une infection oculaire, 1 une infection sinusale et 3 une infection disséminée. Quatre autres patients présentant une fusariose avaient une infection causée par plusieurs micro-organismes. Chez 2 d'entre eux, le traitement a permis une issue favorable.

La plupart des patients traités par voriconazole contre les infections rares décrites ci-dessus s'étaient montrés intolérants ou réfractaires au traitement antifongique antérieur.

Prophylaxie primaire des Infections Fongiques Invasives – Efficacité chez les receveurs d'une GCSH sans antécédents d'IFI probable ou prouvée

Le voriconazole a été comparé à l'itraconazole en prophylaxie primaire dans une étude multicentrique, comparative menée en ouvert et portant sur des adultes et des adolescents receveurs d'une GCSH allogénique sans antécédents d'IFI prouvée ou probable. Le Succès était défini comme la capacité à poursuivre la prophylaxie par le médicament de l'étude pendant 100 jours après la GCSH (sans interruption de plus de 14 jours) et la survie sans IFI prouvée ou probable pendant 180 jours après la GCSH. Le groupe en intention de traiter modifiée (ITTm) incluait 465 receveurs d'une GCSH allogénique, dont 45 % de patients présentant une LAM. Sur l'ensemble des patients, 58 % avaient reçu un conditionnement myéloablatif. La prophylaxie par le médicament de l'étude a été démarrée immédiatement après la GCSH : 224 patients ont reçu du voriconazole et 241 de l'itraconazole. La durée médiane de la prophylaxie par le médicament de l'étude était de 96 jours pour le voriconazole et de 68 jours pour l'itraconazole dans le groupe ITTm.

Les taux de réussite et les critères secondaires sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Critères de l'étude	**Voriconazole N = 224**	**Itraconazole N = 241**	**Différence de proportions et intervalle de confiance (IC) à 95 %**	**Valeur p**
Succès à 180 jours*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0,0002**
Succès à 100 jours	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %)**	0,0006**
Prophylaxie par le médicament à l'étude pendant au moins 100 jours	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Survie à 180 jours	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0,9107
IFI prouvée ou probable développée jusqu'au jour 180	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
IFI prouvée ou probable développée jusqu'au jour 100	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0,4589
IFI prouvée ou probable développée pendant le traitement avec le médicament à l'étude	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

* Critère principal de l'étude
** Différence de proportions, IC à 95 % et valeurs p obtenues après ajustement pour la randomisation

Les taux d'IFI apparues jusqu'au Jour 180 et le critère principal de l'étude, c'est-à-dire le Succès de la prophylaxie à 180 jours, pour les patients présentant une LAM ou sous conditionnement myéloablatif, respectivement, sont présentés dans le tableau ci-dessous :

LAM

Critères de l'étude	**Voriconazole (N = 98)**	**Itraconazole (N = 109)**	**Différence de proportions et intervalle de confiance (IC) à 95 %**
Taux d'IFI apparues – Jour 180	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %, 2,4 %) **
Succès à180 jours*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %, 27,7 %)***

* Critère principal de l'étude
** Avec une marge de 5 %, la non-infériorité est démontrée
***Différence de proportions, IC à 95 % obtenus après ajustement pour la randomisation

Conditionnement myéloablatif

Critères de l'étude	**Voriconazole (N = 125)**	**Itraconazole (N = 143)**	**Différence de proportions et intervalle de confiance (IC) à 95 %**
Taux d'IFI apparues –Jour 180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5 % (-3,7 %, 2,7 %) **
Succès à 180 jours*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1 % (8,5 %, 31,7 %)***

* Critère principal de l'étude
** Avec une marge de 5 %, la non-infériorité est démontrée
*** Différence de proportions, IC à 95 % obtenus après ajustement pour la randomisation

Prophylaxie secondaire des IFI – Efficacité chez les receveurs d'une GCSH avec antécédents d'IFI probable ou prouvée
Le voriconazole a été évalué dans la prophylaxie secondaire au cours d' une étude multicentrique, non comparative menée en ouvert et portant sur des adultes receveurs d'une GCSH allogénique avec antécédents d'IFI prouvée ouprobable . Le critère principal de l'étude était le taux de survenue d'IFI prouvée ou probable pendant la première année après la GCSH. Le groupe ITTm incluait 40 patients avec antécédents d'IFI, dont 31 ayant présenté une aspergillose, 5 une candidose et 4 une autre IFI. La durée médiane de la prophylaxie par le médicament de l'étude était de 95,5 jours dans le groupe ITTm.

Des IFI prouvée ou probable se sont développées chez 7,5 % (3/40) des patients pendant la première année après la GCSH incluant une candidémie, une scédosporiose (les deux étant des rechutes d'une précédente IFI) et une zygomycose. Le taux de survie était de 80,0 % (32/40) au jour 180 et de 70,0 % (28/40) à un an.
Durée du traitement
Dans les essais cliniques, 705 patients ont reçu du voriconazole pendant plus de 12 semaines ; 164 patients ont reçu du voriconazole pendant plus de 6 mois.

Population pédiatrique
Soixante et un enfants âgés de 9 mois à 15 ans présentant une infection fongique invasive avérée ou probable ont été traités par voriconazole. Cette population incluait 34 patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans et 20 patients âgés de 12 à 15 ans.

La majorité (57/61) n'avait pas répondu aux traitements antifongiques administrés antérieurement. Les essais cliniques incluaient 5 patients âgés de 12 à 15 ans, les autres patients ont reçu du voriconazole dans le cadre d'un usage compassionnel. Les maladies sous-jacentes de ces patients comprenaient des

hémopathies malignes (27 patients) et la granulomatose familiale chronique (14 patients). L'infection fongique la plus fréquemment traitée était l'aspergillose (43/61 ; 70 %).

Etudes cliniques portant sur l'intervalle QTc
Une étude en cross-over, contrôlée contre placebo, randomisée, à dose unique, destinée à évaluer l'effet sur l'intervalle QTc, a été conduite chez des volontaires sains avec trois doses orales de voriconazole et de kétoconazole. Les allongements maximaux moyens du QTc, à partir de la valeur basale, ajustés par rapport au placebo, après 800, 1200 et 1600 mg de voriconazole ont été respectivement de 5.1, 4.8, 8.2 msec et de 7.0 msec après 800 mg de kétoconazole. Aucun patient, quel que soit le groupe, n'a eu d'allongement du QTc ≥ 60 msec par rapport à la valeur basale et aucun patient n'a présenté d'intervalle dépassant la valeur seuil de 500 msec pouvant être cliniquement significative.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques pharmacocinétiques générales
Le profil pharmacocinétique du voriconazole a été établi chez des sujets sains, dans des populations particulières ainsi que dans des populations de malades. Après administration orale de 200 ou 300 mg deux fois par jour pendant 14 jours chez des patients à risque d'aspergillose (principalement des patients présentant des néoplasmes malins des tissus lymphatiques ou hématopoïétiques), les caractéristiques pharmacocinétiques du médicament (absorption rapide et constante, accumulation et évolution non linéaire) correspondent à celles observées chez des sujets sains.

Le voriconazole a un profil pharmacocinétique non linéaire dû à une saturation de son métabolisme. L'exposition augmente de façon plus que proportionnelle à la dose. Il est estimé qu'en moyenne, une augmentation de la posologie orale de 200 mg 2 fois par jour à 300 mg 2 fois par jour multiplie l'exposition (ASC_τ) par 2,5. La dose d'entretien de 200 mg par voie orale (ou 100 mg pour les patients de moins de 40 kg) équivaut à une exposition à une dose de 3 mg/kg de voriconazole IV. Une dose d'entretien de 300 mg par voie orale (ou 150 mg pour les patients de moins de 40 kg) équivaut à une exposition à une dose de 4 mg/kg de voriconazole IV. Après administration des doses de charge recommandées par voie intraveineuse ou orale, des concentrations plasmatiques proches de l'état d'équilibre sont atteintes dans les premières 24 heures suivant la prise. Sans la dose de charge, le voriconazole s'accumule après administrations répétées deux fois par jour ; des taux plasmatiques à l'état d'équilibre sont obtenus au jour 6 chez la plupart des patients.

Absorption
Le voriconazole est absorbé rapidement et presque complètement après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) étant atteintes 1 à 2 heures après la prise. La biodisponibilité absolue du voriconazole après administration orale est d'environ 96 %. La prise simultanée de voriconazole en doses multiples et d'un repas riche en graisses réduit la C_{max} et l'ASC_τ de 34 et 24 % respectivement. L'absorption du voriconazole n'est pas influencée par les changements du pH gastrique.

Distribution
Le volume de distribution à l'état d'équilibre du voriconazole est d'environ 4,6 l/kg, ce qui suggère une distribution importante dans les tissus. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 58 %.

Au cours d'un programme compassionnel, les échantillons de liquide céphalorachidien de huit patients ont montré des concentrations détectables de voriconazole chez tous ces patients.

Biotransformation
Des études *in vitro* ont montré que le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes du cytochrome hépatique P450, CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4.

La variabilité inter-individuelle du profil pharmacocinétique du voriconazole est importante.

Des études *in vivo* ont montré que le CYP2C19 joue un rôle significatif dans le métabolisme du voriconazole. Cette enzyme est caractérisée par son polymorphisme génétique. Par exemple 15 à 20 % des populations asiatiques sont à même d'être des métaboliseurs lents. Dans les populations caucasiennes et noires, la prévalence des métaboliseurs lents est de 3 à 5 %. Les études menées chez des sujets sains issus des populations caucasiennes et japonaises ont montré que les métaboliseurs lents ont, en moyenne, une exposition (ASCτ) au voriconazole quatre fois supérieure à celle de leurs équivalents homozygotes métaboliseurs rapides. Les métaboliseurs rapides hétérozygotes ont une exposition au voriconazole en moyenne deux fois plus élevée que leurs équivalents homozygotes.

Le métabolite principal du voriconazole est le N-oxyde, qui représente 72 % des métabolites radio-marqués circulant dans le plasma. Ce métabolite a une activité antifongique minime, il ne contribue pas à l'efficacité globale du voriconazole.

Élimination
Le voriconazole est éliminé par métabolisation hépatique ; moins de 2 % de la dose étant excrétée sous forme inchangée dans les urines.

Après administration d'une dose radio-marquée de voriconazole, environ 80 % de la radioactivité est retrouvée dans l'urine en cas d'administrations intraveineuses répétées, et environ 83 % en cas d'administrations orales répétées. La plus grande partie (>94 %) de la radioactivité totale est excrétée dans les premières 96 heures suivant l'administration, qu'elle soit orale ou intraveineuse.

La demi-vie d'élimination terminale du voriconazole dépend de la dose administrée et est d'environ 6 heures pour une dose de 200 mg (voie orale). Le profil pharmacocinétique étant non linéaire, la demi-vie d'élimination ne permet pas de prévoir l'accumulation ou l'élimination du voriconazole.

Pharmacocinétique dans des groupes de patients particuliers

Sexe
Dans une étude à administrations répétées par voie orale, la C_{max} et l'ASC_τ de femmes jeunes et saines étaient respectivement de 83 % et 113 % supérieures aux valeurs observées chez des hommes jeunes (18 à 45 ans) et sains. Dans la même étude, chez les sujets âgés sains (≥ 65 ans), aucune différence significative de la C_{max} et de l'ASC_τ n'a été observée entre les femmes et les hommes.

Dans le programme clinique, aucune adaptation posologique n'a été effectuée en fonction du sexe. La tolérance et les concentrations plasmatiques observées chez les hommes et les femmes étaient semblables. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction du sexe.

Sujets âgés
Dans une étude à administrations répétées par voie orale, chez des sujets sains, la C_{max} et l'ASC_τ des hommes âgés (≥ 65 ans) étaient respectivement de 61 % et 86 % supérieures aux valeurs observées chez des hommes jeunes (18 à 45 ans). Aucune différence significative de C_{max} et d'ASC_τ n'a été enregistrée chez les sujets féminins sains, que ces femmes soient âgées (≥ 65 ans) ou jeunes (18-45 ans).

Dans les essais cliniques, aucune adaptation posologique n'a été effectuée en fonction de l'âge. L'existence d'un rapport entre les concentrations plasmatiques et l'âge a été montrée. La tolérance était semblable chez les patients âgés et jeunes. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique
Les doses recommandées chez les enfants et les adolescents sont basées sur les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez 112 enfants immunodéprimés âgés de 2 à moins de 12 ans et 26 adolescents immunodéprimés âgés de 12 à moins de 17 ans. Les doses intraveineuses répétées de 3, 4, 6, 7 et 8 mg/kg deux fois par jour et les doses orales répétées (utilisant la poudre pour suspension buvable) de 4 mg/kg, 6 mg/kg, et 200 mg deux fois par jour

étaient étudiées dans 3 études phamacocinétiques pédiatriques. Les doses de charge intraveineuses de 6 mg/kg IV deux fois par jour le jour 1, suivies d'une dose intraveineuse de 4 mg/kg deux fois par jour et 300 mg en comprimés pelliculés deux fois par jour par voie orale étaient étudiées dans une étude pharmacocinétique chez des adolescents. La variabilité inter-individuelle observée chez les enfants était plus importante en comparaison aux adultes.

Une comparaison des données pharmacocinétiques des populations pédiatrique et adulte a montré que l'exposition totale prévue (ASC_τ) chez les enfants recevant une dose intraveineuse de charge de 9 mg/kg était comparable à celle obtenue chez les adultes recevant une dose intraveineuse de charge de 6 mg/kg. Les expositions totales prévues chez les enfants recevant des doses intraveineuses d'entretien de 4 et 8 mg/kg deux fois par jour étaient respectivement comparables à celles obtenues chez les adultes recevant 3 et 4 mg/kg par voie intraveineuse deux fois par jour. L'exposition totale prévue chez les enfants recevant une dose orale d'entretien de 9 mg/kg (maximum de 350 mg) deux fois par jour était comparable à celle obtenue chez les adultes recevant une dose orale de 200 mg deux fois par jour. Une dose intraveineuse de 8 mg/kg conduira à une exposition au voriconazole environ 2 fois plus élevée qu'une dose orale de 9 mg/kg.

Une dose d'entretien intraveineuse plus élevée chez les enfants que chez les adultes reflète une capacité d'élimination plus élevée chez les enfants due à un rapport plus élevé entre la masse hépatique et la masse corporelle.

La biodisponibilité orale peut, toutefois, être limitée chez les enfants qui souffrent de malabsorption et qui présentent un très faible poids pour leur âge. Dans ce cas, l'administration du voriconazole par voie intraveineuse est recommandée.

Les expositions au voriconazole chez la majorité des adolescents étaient comparables à celles obtenues chez les adultes recevant les mêmes posologies. Cependant, une exposition plus faible a été observée chez certains jeunes adolescents ayant un faible poids corporel, par comparaison aux adultes. Il est probable que ces sujets puissent métaboliser le voriconazole de la même façon qu'un enfant. Selon une analyse pharmacocinétique de population, les adolescents âgés de 12 à 14 ans pesant moins de 50 kg doivent recevoir les doses utilisées chez les enfants (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Dans une étude utilisant une dose orale unique (200 mg) chez des sujets ayant une fonction rénale normale et une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 41 à 60 ml/min) à sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min), la pharmacocinétique du voriconazole n'a pas été significativement modifiée par l'insuffisance rénale. La liaison aux protéines plasmatiques du voriconazole était semblable chez les sujets présentant, à des degrés divers, une insuffisance rénale (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Après administration d'une dose orale unique de 200 mg de voriconazole à des patients atteints d'une cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B), l'ASC était de 233 % supérieure à celle observée chez des sujets dont la fonction hépatique était normale. La liaison protéique du voriconazole n'était pas modifiée par l'insuffisance hépatique.

Dans une étude à administrations orales répétées, l'ASC_τ est similaire chez des sujets présentant une cirrhose hépatique modérée (Child-Pugh B) recevant 100 mg deux fois par jour en dose d'entretien et chez des sujets ayant une fonction hépatique normale et recevant 200 mg deux fois par jour. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour les patients présentant une cirrhose hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité à doses répétées de voriconazole ont montré que le foie est l'organe cible. Une hépatotoxicité a été observée lors d'expositions plasmatiques similaires à celles obtenues à des doses

thérapeutiques chez l'homme, comme avec d'autres antifongiques. Chez le rat, la souris et le chien, le voriconazole a induit également des modifications surrénaliennes minimes.
Les études conventionnelles de pharmacologie, de génotoxicité ou de carcinogénicité n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'homme.

Les études de reproduction ont montré que le voriconazole est tératogène chez le rat et embryotoxique chez le lapin après des expositions systémiques équivalentes à celles obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques. Dans les études de développement pré- et postnatal menées chez le rat à des expositions moindres que celles obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques, le voriconazole a prolongé la durée de la gestation et du travail et a entraîné une dystocie avec une mortalité maternelle importante et a réduit la survie périnatale des jeunes rats. Les effets sur la parturition sont probablement médiés par des mécanismes spécifiques aux espèces, impliquant une diminution des taux d'estradiol et correspondent à ceux observés avec d'autres antifongiques azolés. L'administration de voriconazole n'a pas entraîné d'altération de la fertilité de rats mâles ou femelles à des expositions similaires à celles obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu
Lactose monohydraté
Amidon prégélatinisé
Croscarmellose de sodium
Povidone
Stéarate de magnésium.

Pelliculage
Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Lactose monohydraté
Triacétate de glycérol.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Conditionnements primaires pour comprimés en polyéthylène à haute densité contenant 2, 30 ou 100 comprimés pelliculés.
Emballages préformés en PVC/ Aluminium en boîtes de 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 ou 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Royaume-Uni.

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/212/001-012

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 mars 2002
Date de dernier renouvellement : 21 février 2012

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VFEND 200 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 200 mg de voriconazole.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 253,675 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé blanc à blanc cassé, de forme allongée, et portant l'inscription « Pfizer » gravée sur une face et « VOR200 » sur l'autre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le voriconazole est un antifongique triazolé à large spectre et est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus dans les indications suivantes :

Traitement des aspergilloses invasives.

Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques.

Traitement des infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistant au fluconazole.

Traitement des infections fongiques graves à *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp.

VFEND doit être principalement administré aux patients, atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital.

Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Les perturbations électrolytiques telles qu'une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypocalcémie doivent être surveillées et corrigées, si nécessaire, avant le début et pendant le traitement par voriconazole (voir rubrique 4.4).

VFEND est aussi disponible en comprimés pelliculés dosés à 50 mg, en poudre pour solution pour perfusion dosée à 200 mg, en poudre et solvant pour solution pour perfusion dosée à 200 mg et en poudre pour suspension buvable dosée à 40 mg/ml.

Traitement
Adultes
Le traitement doit être débuté avec soit la dose de charge spécifique de la forme intraveineuse ou celle de la forme orale de VFEND, afin d'obtenir le premier jour des concentrations plasmatiques proches

de l'état d'équilibre. Compte tenu de la biodisponibilité orale élevée (96 % ; voir rubrique 5.2), le relais par la forme orale peut se faire quand le tableau clinique le permettra.

Des informations détaillées sur les recommandations posologiques figurent dans le tableau suivant :

	Voie intraveineuse	**Voie orale**	
		Patients de 40 kg et plus*	Patients de moins de 40 kg*
Dose de charge (pendant les premières 24 heures)	6 mg/kg toutes les 12 heures	400 mg toutes les 12 heures	200 mg toutes les 12 heures
Dose d'entretien (après les premières 24 heures)	4 mg/kg deux fois par jour	200 mg deux fois par jour	100 mg deux fois par jour

*Cela s'applique également aux patients âgés de 15 ans et plus

Durée du traitement
La durée du traitement doit être la plus courte possible en fonction de la réponse clinique et mycologique observée chez le patient. Une exposition au long cours au voriconazole sur une durée supérieure à 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Adaptation de la dose (Adultes)
Si la réponse du patient au traitement n'est pas suffisante, la dose d'entretien peut être augmentée à 300 mg deux fois par jour pour l'administration orale. Chez les patients de moins de 40 kg, la dose orale peut être augmentée à 150 mg deux fois par jour.

Si le patient ne tolère pas le traitement à une dose plus forte, réduire la dose orale par paliers de 50 mg pour revenir à la dose d'entretien de 200 mg deux fois par jour (ou 100 mg deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg).

En cas d'utilisation en prophylaxie, voir ci-dessous.

Enfants (de 2 à < 12 ans) et jeunes adolescents de poids faible (de 12 à 14 ans et < 50 kg)
Pour les jeunes adolescents de poids faible (de 12 à 14 ans et < 50 kg), la dose de voriconazole doit être la même que pour les enfants car leur métabolisme du voriconazole est plus proche de celui des enfants que de celui des adultes.

La posologie recommandée est la suivante :

	Voie intraveineuse	**Voie orale**
Dose de charge (pendant les premières 24 heures)	9 mg/kg toutes les 12 heures	Non recommandée
Dose d'entretien (après les premières 24 heures)	8 mg/kg deux fois par jour	9 mg/kg deux fois par jour (dose maximale de 350 mg deux fois par jour)

Note : Selon une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez 112 enfants immunodéprimés âgés de 2 à < 12 ans et 26 adolescents immunodéprimés âgés de 12 à < 17 ans.

Il est recommandé d'initier le traitement par voie intraveineuse. La voie orale doit être envisagée uniquement après une amélioration clinique significative. Il doit être noté qu'une dose intraveineuse de 8 mg/kg conduira à une exposition au voriconazole environ 2 fois plus élevée qu'une dose orale de 9 mg/kg.

Ces recommandations posologiques pour la forme orale chez les enfants sont basées sur des études dans lesquelles voriconazole a été administré sous forme de poudre pour suspension buvable. La bioéquivalence entre la poudre pour suspension buvable et les comprimés n'a pas été étudiée dans une population pédiatrique. Compte tenu d'un temps de transit gastro-intestinal supposé limité chez les enfants, l'absorption des comprimés peut être différente chez les enfants par rapport aux patients adultes. Il est par conséquent recommandé d'utiliser la forme suspension buvable chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans.

Tous les autres adolescents (de 12 à 14 ans et ≥ 50 kg ; de 15 à 17 ans sans condition de poids)
La dose de voriconazole est la même que chez les adultes.

Adaptation de la posologie (Enfants [de 2 à < 12 ans] et jeunes adolescents de poids faible [de 12 à 14 ans et < 50 kg])
Si la réponse du patient au traitement est insuffisante, la posologie peut être augmentée par paliers de 1 mg/kg (ou par paliers de 50 mg si la dose orale maximale de 350 mg était utilisée initialement). Si le patient ne tolère pas le traitement, réduire la posologie par paliers de 1 mg/kg (ou par paliers de 50 mg si la dose orale maximale de 350 mg était utilisée initialement).

L'utilisation chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans ayant une insuffisance hépatique ou rénale n'a pas été étudiée (voir rubriques 4.8 et 5.2).

Prophylaxie chez les Adultes et les Enfants
La prophylaxie doit être instaurée le jour de la greffe et peut être administrée jusqu'à 100 jours après celle-ci. Elle doit être aussi courte que possible, sa durée dépendant du risque de développement d'une infection fongique invasive (IFI), défini par une neutropénie ou une immunosuppression. Elle ne peut être poursuivie jusqu'à 180 jours après la greffe qu'en cas d'immunosuppression persistante ou de réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) (voir rubrique 5.1).

Posologie
La posologie recommandée pour la prophylaxie est la même que pour le traitement dans les groupes d'âges respectifs. Voir les tableaux de traitement ci-dessus.

Durée de la prophylaxie
La sécurité d'emploi et l'efficacité du voriconazole utilisé au-delà de 180 jours n'ont pas été étudiées de manière adéquate dans les essais cliniques.

L'utilisation du voriconazole en prophylaxie pendant plus de 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Les instructions suivantes s'appliquent à la fois au Traitement curatif et à la Prophylaxie.

Adaptation posologique
Pour une utilisation prophylactique, les adaptations posologiques ne sont pas recommandées en cas d'efficacité insuffisante ou d'événements indésirables liés au traitement. En cas d'événements indésirables liés au traitement, l'arrêt du voriconazole et le recours à d'autres agents antifongiques doivent être envisagés (voir rubriques 4.4 et 4.8)

Adaptations posologiques en cas de co-administration
La phénytoïne peut être administrée simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée de 200 mg à 400 mg par voie orale, deux fois par jour (de 100 mg à 200 mg par voie orale, deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg), voir rubriques 4.4 et 4.5.

L'association du voriconazole avec la rifabutine doit si possible être évitée. Cependant, si l'association est absolument nécessaire, la dose d'entretien du voriconazole peut être augmentée de 200 mg à 350 mg par voie orale, deux fois par jour (de 100 mg à 200 mg par voie orale, deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg), voir rubriques 4.4 et 4.5.

L'éfavirenz peut être administré simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 400 mg toutes les 12 heures et si la dose d'éfavirenz est diminuée de 50 %, soit à 300 mg une fois par jour. Lorsque le traitement par voriconazole est arrêté, la dose initiale d'éfavirenz doit être rétablie (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Patientss âgés
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Patients insuffisants rénaux
La pharmacocinétique du voriconazole administré par voie orale n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'administration orale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère (voir rubrique 5.2).

Le voriconazole est hémodialysé à une clairance de 121 ml/min. Une hémodialyse de 4 heures n'élimine pas une quantité suffisante de voriconazole pour justifier une adaptation posologique.

Patients insuffisants hépatiques
Il est recommandé d'utiliser les doses de charge standards mais de diviser par deux la dose d'entretien chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B) recevant du voriconazole (voir rubrique 5.2).

Le voriconazole n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique chronique sévère (Child-Pugh C).

On ne dispose que de données limitées sur la sécurité de VFEND chez les patients présentant des valeurs anormales des tests de la fonction hépatique (aspartate aminotransférase [ASAT], alanine aminotransférase [ALAT], phosphatase alcaline [PAL] ou bilirubine totale > 5 fois la limite supérieure de la normale).

Le voriconazole a été associé à des élévations des résultats des tests de la fonction hépatique et à des signes cliniques de lésions hépatiques, comme l'ictère et doit être utilisé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère seulement si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus. Les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave doivent être étroitement surveillés en raison de la toxicité du médicament (voir rubrique 4.8).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de VFEND chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration
Les comprimés pelliculés de VFEND doivent être pris au moins une heure avant ou une heure après un repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Administration concomitante avec des substrats du CYP3A4, la terfénadine, l'astémizole, le cisapride, le pimozide ou la quinidine car une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante avec la rifampicine, la carbamazépine ou le phénobarbital car ces médicaments sont susceptibles de diminuer de manière significative les concentrations plasmatiques de voriconazole (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de doses standards de voriconazole avec des doses d'éfavirenz supérieures ou égales à 400 mg une fois par jour est contre-indiquée car l'éfavirenz diminue significativement les concentrations plasmatiques de voriconazole chez les sujets sains à ces doses. Le voriconazole est également responsable d'une augmentation significative des concentrations plasmatiques d'éfavirenz (voir rubrique 4.5, pour des doses plus faibles voir rubrique 4.4).

Administration concomitante avec des doses élevées de ritonavir (400 mg et plus deux fois par jour) car le ritonavir diminue significativement les concentrations plasmatiques de voriconazole chez les sujets sains à cette dose (voir rubrique 4.5, pour des doses plus faibles voir rubrique 4.4).

Administration concomitante avec des alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine), substrats du CYP3A4, car une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner de l'ergotisme (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante avec le sirolimus, car le voriconazole est susceptible d'augmenter de manière significative les concentrations plasmatiques de sirolimus (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante avec le millepertuis (*Hypericum perforatum*) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité
Il convient d'être prudent en cas d'administration de VFEND chez des patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité à d'autres azolés (voir aussi rubrique 4.8).

Système cardiovasculaire
Le voriconazole a été associé à un allongement de l'intervalle QTc. De rares cas de torsades de pointes ont été rapportés chez des patients traités par voriconazole présentant des facteurs de risque ayant pu y contribuer tels que des antécédents de chimiothérapie cardiotoxique, de cardiomyopathie, d'hypokaliémie et la prise de médicaments concomitants. Le voriconazole doit être administré avec prudence chez les patients présentant des conditions potentiellement pro-arythmogènes, telles que :

- Allongement du QTc congénital ou acquis.
- Cardiomyopathie, en particulier en présence d'une insuffisance cardiaque.
- Bradycardie sinusale.
- Présence d'arythmie symptomatique.
- Médicament concomitant connu pour allonger l'intervalle QTc. Les perturbations électrolytiques telles qu'une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypocalcémie doivent être surveillées et corrigées, si nécessaire, avant le début et au cours du traitement par voriconazole (voir rubrique 4.2). Une étude a évalué chez des volontaires sains l'effet sur l'intervalle QTc de doses uniques de voriconazole allant jusqu'à 4 fois la dose journalière usuelle. Aucun patient n'a présenté d'intervalle dépassant la valeur seuil de 500 msec, valeur pouvant être cliniquement significative (voir rubrique 5.1).

Toxicité hépatique
Au cours des essais cliniques, des cas peu fréquents de réactions hépatiques sévères sont survenus lors du traitement par voriconazole (y compris hépatite clinique, cholestase et insuffisance hépatique fulminante, incluant des décès). Les cas de réactions hépatiques ont été observés principalement chez des patients présentant d'autres affections sous-jacentes graves (principalement hémopathies malignes). Des réactions hépatiques transitoires, comme des hépatites et des ictères sont survenues chez des patients ne présentant pas d'autre facteur de risque identifiable. Les troubles hépatiques ont généralement été réversibles à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Surveillance de la fonction hépatique
Il convient de surveiller étroitement l'apparition d'une toxicité hépatique chez les patients recevant VFEND. La prise en charge des patients doit inclure une évaluation en laboratoire de la fonction hépatique (en particulier de l'ASAT et de l'ALAT) au début du traitement par VFEND et au moins une fois par semaine pendant le premier mois de traitement. La durée du traitement doit être aussi courte que possible. Cependant, si, après évaluation du rapport bénéfice-risque, le traitement est poursuivi (voir rubrique 4.2), la fréquence de la surveillance pourra être diminuée à une fois par mois si aucune modification des tests de la fonction hépatique n'est observée.

En cas d'élévation significative des tests de la fonction hépatique, le traitement par VFEND doit être interrompu, à moins que l'évaluation médicale du rapport bénéfice-risque du traitement ne justifie sa poursuite.

La surveillance de la fonction hépatique doit être effectuée chez les enfants et les adultes.

Effets indésirables visuels
Des cas d'effets indésirables visuels prolongés ont été rapportés, incluant une vision trouble, une névrite optique et un œdème papillaire (voir rubrique 4.8).

Effets indésirables rénaux
Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été observés chez des patients atteints de pathologies graves traités par VFEND. Les patients sous voriconazole sont susceptibles d'être traités simultanément par des médicaments néphrotoxiques et de présenter des affections concomitantes pouvant conduire à une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.8).

Surveillance de la fonction rénale
Les patients doivent être surveillés afin de détecter toute anomalie de la fonction rénale. Cette surveillance doit comprendre une évaluation en laboratoire, en particulier de la créatinine sérique.

Surveillance de la fonction pancréatique
Les patients, particulièrement les enfants, qui présentent des facteurs de risque de pancréatite aiguë (par exemple chimiothérapie récente, greffe de cellules souches hématopoïétiques [GCSH]), doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par VFEND. La surveillance de l'amylase ou de la lipase sérique est à envisager dans cette situation clinique.

Effets indésirables cutanés
A de rares occasions, certains patients ont développé des réactions cutanées exfoliatives, telles que le syndrome de Stevens-Johnson, lors d'un traitement par VFEND. En cas d'éruption cutanée, le patient doit être étroitement surveillé et VFEND doit être interrompu si les lésions progressent.

VFEND a également été associé à des cas de phototoxicité et de pseudo-porphyrie. Il est recommandé à tous les patients, y compris les enfants, de ne pas s'exposer au soleil pendant le traitement par VFEND et de prendre des mesures appropriées telles que le port de vêtements pour se protéger ou l'utilisation d'écrans solaires ayant un indice de protection (IP) élevé.

Traitement à long terme
Une exposition au long cours au voriconazole (traitement curatif ou prophylactique) sur une durée supérieure à 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque. Les médecins doivent par conséquent envisager la nécessité de limiter l'exposition à VFEND (voir rubriques 4.2 et 5.1). Les événements indésirables sévères suivants ont été signalés lors d'un traitement à long terme par VFEND :

Des cas de carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) ont été rapportés chez des patients, certains d'entre eux avaient rapporté des réactions phototoxiques auparavant. En cas de survenue de réactions phototoxiques, un avis pluridisciplinaire doit être demandé, et le patient doit être adressé à un dermatologue. L'arrêt de VFEND et le recours à d'autres agents antifongiques doivent être envisagés. Un bilan dermatologique doit être pratiqué de façon systématique et régulière, si le traitement par

VFEND est poursuivi malgré l'apparition de lésions associées à une phototoxicité, afin de permettre le dépistage et la prise en charge précoces de lésions précancéreuses. VFEND doit être arrêté en présence de lésions cutanées précancéreuses ou d'un carcinome épidermoïde de la peau.

Des cas de périostite non infectieuse avec élévation des taux de fluorure et de phosphatases alcalines ont été rapportés chez des patients transplantés. Si un patient développe une douleur du squelette et présente des clichés radiologiques compatibles avec une périostite, l'arrêt de VFEND doit être envisagé après avis pluridisciplinaire.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité chez les enfants de moins de deux ans n'a pas été établie (voir rubriques 4.8 et 5.1). Le voriconazole est indiqué chez les enfants à partir de deux ans. La fonction hépatique doit être surveillée chez les enfants et les adultes. La biodisponibilité orale peut être limitée chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans qui souffrent de malabsorption et qui présentent un très faible poids corporel pour leur âge. Dans ce cas, l'administration du voriconazole par voie intraveineuse est recommandée.

La fréquence des réactions de phototoxicité est plus élevée dans la population pédiatrique. L'évolution vers un CEC ayant été rapportée, des mesures strictes de photoprotection sont nécessaires dans cette population de patients. Chez les enfants présentant des lésions de photovieillissement telles que des lentigos ou des éphélides, il est recommandé d'éviter de s'exposer au soleil et d'effectuer une surveillance dermatologique, même après l'arrêt du traitement.

Prophylaxie
En cas d'événements indésirables liés au traitement (hépatotoxicité, réactions cutanées sévères incluant une phototoxicité et un CEC, troubles visuels prolongés ou sévères et périostite), l'arrêt du voriconazole et le recours à d'autres agents antifongiques doivent être envisagés.

Phénytoïne (substrat de l'isoenzyme CYP2C9 et inducteur puissant du CYP450)
Une surveillance étroite des concentrations de phénytoïne est recommandée en cas d'administration concomitante avec la phénytoïne et le voriconazole. L'administration concomitante de voriconazole et de phénytoïne doit être évitée sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru (voir rubrique 4.5).

Efavirenz (inducteur du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4)
Lors de l'administration concomitante de voriconazole et d'éfavirenz, la dose de voriconazole doit être augmentée à 400 mg toutes les 12 heures et la dose d'éfavirenz doit être diminuée à 300 mg toutes les 24 heures (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).

Rifabutine (inducteur puissant du CYP450)
Une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des effets indésirables liés à la rifabutine (par exemple uvéite) est recommandée en cas d'administration concomitante de rifabutine et de voriconazole. L'administration concomitante de voriconazole et de rifabutine doit être évitée sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru (voir rubrique 4.5).

Ritonavir (inducteur puissant du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4)
L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à faible dose (100 mg deux fois par jour) doit être évitée sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient justifie l'utilisation du voriconazole (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Evérolimus (substrat du CYP3A4, substrat de la glycoprotéine P)
L'administration concomitante de voriconazole et d'évérolimus n'est pas recommandée car il est attendu que le voriconazole augmente significativement les concentrations d'évérolimus. Les données sont actuellement insuffisantes pour recommander une adaptation posologique dans cette situation (voir rubrique 4.5).

Méthadone (substrat du CYP3A4)
Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à la méthadone, incluant un allongement de l'intervalle QTc, est recommandée en cas d'administration concomitante avec le voriconazole, en raison de l'augmentation des taux de méthadone après administration concomitante avec le voriconazole. Une réduction de la posologie de la méthadone peut être nécessaire (voir rubrique 4.5).

Opiacés d'action rapide (substrat du CYP3A4)
Une réduction de la dose d'alfentanil, de fentanyl et des autres opiacés d'action rapide, de structure similaire à l'alfentanil et métabolisés par le CYP3A4 (par exemple sufentanil) doit être envisagée lors de l'administration concomitante avec le voriconazole (voir rubrique 4.5). Puisque l'administration concomitante de l'alfentanil avec le voriconazole prolonge la demi-vie de l'alfentanil de 4 fois et que d'après la publication d'une étude indépendante, l'administration concomitante de voriconazole et de fentanyl a entraîné une augmentation de l'$ASC_{0-\infty}$ moyenne du fentanyl, une surveillance fréquente des effets indésirables associés aux opiacés (incluant une plus longue période de surveillance respiratoire) peut être nécessaire.

Opiacés d'action longue (substrat du CYP3A4)
Une réduction de la dose d'oxycodone et des autres opiacés d'action longue métabolisés par le CYP3A4 (par exemple hydrocodone) doit être envisagée lors de l'administration concomitante avec le voriconazole. Une surveillance fréquente des effets indésirables associés aux opiacés peut être nécessaire (voir rubrique 4.5).

Fluconazole (inhibiteur du CYP2C9, CYP2C19 et du CYP3A4)
L'administration orale concomitante du voriconazole et du fluconazole a entraîné une augmentation significative de la Cmax et de l'ASC_{τ} du voriconazole chez des sujets sains. La réduction de la dose et/ou de la fréquence du voriconazole et du fluconazole qui permettrait d'éliminer cet effet n'a pas été établie. Une surveillance des effets indésirables associés au voriconazole est recommandée lorsque le voriconazole est administré à la suite du fluconazole (voir rubrique 4.5).

Les comprimés de VFEND contiennent du lactose et ne doivent pas être administrés aux patients présentant de rares troubles héréditaires d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P450 et inhibe leur activité. Les inhibiteurs ou les inducteurs de ces isoenzymes peuvent respectivement augmenter ou réduire les concentrations plasmatiques du voriconazole et le voriconazole peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par ces isoenzymes du CYP450.

Sauf spécification contraire, toutes les études d'interaction ont été conduites chez des sujets sains adultes de sexe masculin après administrations multiples de 200 mg de voriconazole par voie orale deux fois par jour jusqu'à l'obtention de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques. Ces résultats sont applicables aux autres populations et aux autres voies d'administration.

Le voriconazole doit être administré avec prudence chez les patients ayant un traitement concomitant connu pour allonger l'intervalle QTc. L'administration concomitante est contre-indiquée lorsqu'il existe également un risque que le voriconazole augmente les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par les isoenzymes du CYP3A4 (certains antihistaminiques, la quinidine, le cisapride, le pimozide) (voir ci-dessous et rubrique 4.3).

Tableau des interactions
Les interactions entre le voriconazole et d'autres médicaments sont mentionnées dans le tableau ci-dessous. La direction de la flèche pour chaque paramètre pharmacocinétique est basée sur la valeur de l'intervalle de confiance à 90 % du ratio de la moyenne géométrique, située à l'intérieur (↔), en

dessous (↓) ou au-dessus (↑) de la fourchette 80-125 %. L'astérisque (*) indique une interaction réciproque. ASC_{τ}, ASC_t et $ASC_{0-\infty}$ représentent respectivement une aire sous la courbe sur un intervalle de dosage, du temps 0 à un temps avec une mesure détectable et du temps 0 à l'infini.

Les interactions dans le tableau sont présentées dans l'ordre suivant : contre-indications, interactions nécessitant une adaptation posologique, interactions nécessitant une surveillance clinique et/ou biologique étroite, et enfin interactions pharmacocinétiques non significatives mais pouvant présenter un intérêt clinique dans ce domaine thérapeutique.

Médicament ***[Mécanisme de l'interaction]***	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Astemizole, cisapride, pimozide, quinidine et terfenadine *[substrats CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, l'augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Carbamazépine et barbituriques d'action longue (p.ex., phénobarbital, méphobarbital) *[puissants inducteurs du cytochrome P450]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, la carbamazépine et les barbituriques d'action longue sont susceptibles de diminuer significativement les concentrations plasmatiques du voriconazole.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Efavirenz (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse) *[inducteur du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4]* Efavirenz 400 mg une fois par jour administré avec 200 mg de voriconazole deux fois par jour*	Efavirenz C_{max} ↑ 38 % Efavirenz ASCτ ↑ 44 % Voriconazole C_{max} ↓ 61 % Voriconazole ASCτ ↓ 77 %	L'utilisation de doses standards de voriconazole avec des doses d'éfavirenz de 400 mg une fois par jour ou plus est **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3).
Efavirenz 300 mg par jour administré avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour*	Comparativement à 600 mg d'éfavirenz une fois par jour, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz ASCτ ↑ 17 % Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↑ 23% Voriconazole ASCτ ↓ 7%	Le voriconazole peut être administré avec l'éfavirenz, si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 400 mg deux fois par jour et la dose d'éfavirenz est diminuée à 300 mg une fois par jour. Lorsque le traitement par voriconazole est arrêté, la dose initiale d'éfavirenz doit être rétablie (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Médicament *[Mécanisme de l'interaction]*	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple ergotamine et dihydroergotamine) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des alcaloïdes de l'ergot de seigle et d'entraîner de l'ergotisme.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Rifabutine *[inducteur puissant du CYP450]* 300 mg une fois par jour 300 mg une fois par jour (administré avec 350 mg de voriconazole deux fois par jour)* 300 mg une fois par jour (administré avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour)*	Voriconazole C_{max} ↓ 69 % Voriconazole ASCτ ↓ 78 % Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↓ 4% Voriconazole ASCτ ↓ 32% Rifabutine C_{max} ↑ 195% Rifabutine ASCτ ↑ 331% Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↑ 104% Voriconazole ASCτ ↑ 87%	L'administration concomitante de voriconazole et de rifabutine doit être évitée sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru. La dose d'entretien du voriconazole peut être augmentée à 5 mg/kg par voie intraveineuse deux fois par jour ou de 200 mg à 350 mg par voie orale deux fois par jour (100 mg à 200 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg) (voir rubrique 4.2). Une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des effets indésirables liés à la rifabutine (p.ex. uvéite) est recommandée en cas d'administration concomitante de rifabutine et de voriconazole.
Rifampicine (600 mg une fois par jour) *[puissant inducteur du CYP450]*	Voriconazole C_{max} ↓ 93 % Voriconazole ASCτ ↓ 96%	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Ritonavir (inhibiteur de la protéase) *[puissant inducteur du CYP450 ; substrat et inhibiteur du CYP3A4]* Dose élevée (400 mg deux fois par jour) Dose faible (100 mg deux fois par jour)*	Ritonavir C_{max} and ASCτ ↔ Voriconazole C_{max} ↓ 66 % Voriconazole ASCτ ↓ 82 % Ritonavir C_{max} ↓ 25 % Ritonavir ASCτ ↓13 % Voriconazole C_{max} ↓ 24 % Voriconazole ASCτ ↓ 39 %	L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à dose élevée (400 mg et plus deux fois par jour) est **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3). L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à faible dose (100 mg deux fois par jour) doit être évitée, sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient justifie l'utilisation du voriconazole.

Médicament ***[Mécanisme de l'interaction]***	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Millepertuis *[inducteur du CYP450, inducteur de la glycoprotéine P]* 300 mg trois fois par jour (administré avec une dose unique de 400 mg de voriconazole)	D'après la publication d'une étude indépendante, Voriconazole $ASC_{0-\infty}$ ↓ 59 %	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Evérolimus *[substrat du CYP3A4, substrat de la glycoprotéine P]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations plasmatiques d'évérolimus.	L'administration concomitante de voriconazole et d'évérolimus n'est pas recommandée car le voriconazole augmente significativement les concentrations d'évérolimus. (voir rubrique 4.4).
Fluconazole (200 mg une fois par jour) *[inhibiteur du CYP2C9, CYP2C19 et du CYP3A4]*	Voriconazole C_{max} ↑ 57 % Voriconazole ASCτ ↑ 79 % Fluconazole C_{max} non déterminée Fluconazole ASCτ non déterminée	La réduction de la dose et/ou de la fréquence du voriconazole et du fluconazole qui permettrait d'éliminer cet effet n'ont pas été établies. Une surveillance des effets indésirables associés au voriconazole est recommandée si le voriconazole est administré à la suite du fluconazole.
Phénytoïne *[substrat du CYP2C9 et inducteur puissant du CYP450]* 300 mg une fois par jour 300 mg une fois par jour (administré avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour)*	Voriconazole C_{max} ↓ 49 % Voriconazole ASCτ ↓ 69 % Phénytoïne C_{max} ↑ 67 % Phénytoïne ASCτ ↑ 81 % Comparativement à 200 mg de Voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↑ 34% Voriconazole ASCτ ↑ 39%	L'administration concomitante de voriconazole et de phénytoïne doit être évitée, sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru. Une surveillance étroite des taux plasmatiques de phénytoïne est recommandée. La phénytoïne peut être administrée simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 5 mg/kg deux fois par jour par voie intraveineuse ou de 200 mg à 400 mg par voie orale deux fois par jour (ou de 100 mg à 200 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg) (voir rubrique 4.2).

Médicament ***[Mécanisme de l'interaction]***	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Anticoagulants Warfarine (30 mg en dose unique, administré avec 300 mg de voriconazole deux fois par jour) *[substrat du CYP2C9]* Autres coumarines orales (par exemple phenprocoumone, acénocoumarol) *[substrats du CYP2C9 et du CYP3A4]*	 Le temps de prothrombine a été augmenté au maximum d'environ 2 fois. Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des coumarines et donc d'augmenter le temps de prothrombine.	 Une surveillance étroite du temps de prothrombine ou d'autres tests appropriés de l'anticoagulation est recommandée et la posologie des anticoagulants doit être ajustée en conséquence.
Benzodiazépines (par exemple, midazolam, triazolam, alprazolam) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des benzodiazépines qui sont métabolisées par le CYP3A4 et d'induire une action sédative prolongée.	Une réduction de la dose des benzodiazépines doit être envisagée.

Médicament ***[Mécanisme de l'interaction]***	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Immunosuppresseurs *[substrats du CYP3A4]* Sirolimus (dose unique de 2 mg) Ciclosporine (chez des transplantés rénaux stables, recevant un traitement chronique de ciclosporine) Tacrolimus (dose unique de 0,1 mg/kg)	D'après la publication d'une étude indépendante, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 fois Sirolimus $ASC_{0-\infty}$ ↑ 11 fois Ciclosporine C_{max} ↑ 13 % Ciclosporine $ASC\tau$ ↑ 70 % Tacrolimus C_{max} ↑ 117 % Tacrolimus ASC_{t} ↑ 221 %	L'administration concomitante de voriconazole et de sirolimus est **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3). Lorsqu'un traitement par voriconazole est initié chez un patient déjà traité par ciclosporine, il est recommandé de diviser par deux la dose de ciclosporine et de surveiller étroitement les concentrations de ciclosporine. Des concentrations élevées de ciclosporine ont été associées à une néphrotoxicité. Quand le traitement par voriconazole est interrompu, les concentrations de ciclosporine doivent être étroitement surveillées et la dose augmentée si nécessaire. Lorsqu'un traitement par voriconazole est initié chez un patient déjà traité par tacrolimus, il est recommandé de diviser par trois la dose de tacrolimus et de surveiller étroitement les concentrations du tacrolimus. Des concentrations augmentées de tacrolimus ont été associées à une néphrotoxicité. Quand le traitement par voriconazole est interrompu, les concentrations de tacrolimus doivent être étroitement surveillées et la dose augmentée si nécessaire.
Opiacés d'action longue *[substrats du CYP3A4]* Oxycodone (dose unique de 10 mg)	D'après la publication d'une étude indépendante, Oxycodone C_{max} ↑ 1,7 fois Oxycodone $ASC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 fois	Une réduction de la posologie de l'oxycodone et des autres opiacés d'action longue métabolisés par CYP3A4 (par exemple hydrocodone) doit être envisagée. Une surveillance fréquente des effets indésirables associés aux opiacés peut être nécessaire.

Médicament *[Mécanisme de l'interaction]*	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Méthadone (32-100 mg une fois par jour) *[substrat du CYP3A4]*	R-méthadone (active) C_{max} ↑ 31 % R-méthadone (active) ASCτ ↑ 47 % S-méthadone C_{max} ↑ 65 % S-méthadone ASCτ ↑ 103 %	Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à l'administration de méthadone, incluant un allongement de l'intervalle QTc, est recommandée. Une réduction de la posologie de la méthadone peut être nécessaire.
Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens (AINS) *[substrats du CYP2C9]* Ibuprofène (dose unique de 400 mg) Diclofénac (dose unique de 50 mg)	S-Ibuprofène C_{max} ↑ 20 % S-Ibuprofène $ASC_{0-\infty}$ ↑ 100 % Diclofénac C_{max} ↑ 114 % Diclofénac $ASC_{0-\infty}$ ↑ 78 %	Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à l'administration des AINS est recommandée. Une réduction de la posologie des AINS peut être nécessaire.
Oméprazole (40 mg une fois par jour)* *[inhibiteur du CYP2C19 ; substrat du CYP2C19 et du CYP3A4]*	Oméprazole C_{max} ↑ 116 % Oméprazole ASCτ ↑ 280 % Voriconazole C_{max} ↑ 15 % Voriconazole ASCτ ↑ 41 % D'autres inhibiteurs de la pompe à protons, substrats du CYP2C19, peuvent également être inhibés par le voriconazole et ce qui peut entraîner des augmentations des concentrations plasmatiques de ces médicaments.	Aucune adaptation de la posologie du voriconazole n'est recommandée. Lorsqu'un traitement par voriconazole est initié chez un patient recevant déjà de l'oméprazole à des doses de 40 mg ou plus, il est recommandé de diviser par deux la dose d'oméprazole.
Contraceptifs oraux * *[substrats du CYP3A4; inhibiteur du CYP2C19]* Noréthisterone/éthinylestradiol (1 mg/0,035 mg une fois par jour)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36 % Ethinylestradiol ASCτ ↑ 61 % Noréthisterone C_{max} ↑ 15 % Noréthisterone ASCτ ↑ 53 % Voriconazole C_{max} ↑ 14 % Voriconazole ASCτ ↑ 46 %	Une surveillance des effets indésirables liés à l'administration des contraceptifs oraux, en plus de ceux associés au voriconazole, est recommandée.
Opiacés d'action rapide *[substrats du CYP3A4]* Alfentanil (dose unique de 20 µg/kg, administré avec de la naloxone) Fentanyl (dose unique de 5 µg/kg)	D'après la publication d'une étude indépendante, Alfentanil $ASC_{0-\infty}$ ↑ 6 fois D'après la publication d'une étude indépendante, Fentanyl $ASC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 fois	Une réduction de la posologie d'alfentanil, de fentanyl et d'autres opiacés d'action rapide, de structure similaire à l'alfentanil et métabolisés par le CYP3A4 (p.ex. sufentanil) doit être envisagée. Une surveillance prolongée et fréquente de l'apparition de dépression respiratoire et d'autres effets indésirables associés aux opiacés est recommandée.

Médicament *[Mécanisme de l'interaction]*	**Interaction Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Statines (p.ex. lovastatine) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des statines qui sont métabolisées par le CYP3A4 et qui pourraient entraîner une rhabdomyolyse.	Une réduction de la posologie des statines doit être envisagée.
Sulfonylurées (p.ex. tolbutamide, glipizide, glyburide) *[substrats du CYP2C9]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des sulfonylurées et donc de provoquer une hypoglycémie.	Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. Une réduction de la posologie des sulfonylurées doit être envisagée.
Alcaloïdes de la pervenche (p.ex., vincristine et vinblastine) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des alcaloïdes de la pervenche et provoquer une neurotoxicité.	Une réduction de la posologie des alcaloïdes de la pervenche doit être envisagée.
Autres inhibiteurs de la protéase du VIH (p.ex., saquinavir, amprenavir et nelfinavir)* *[substrats et inhibiteurs du CYP3A4]*	N'a pas été cliniquement étudié. Des études *in vitro* ont montré que le voriconazole pouvait inhiber le métabolisme des inhibiteurs de la protéase du VIH et que le métabolisme du voriconazole pouvait être inhibé par les inhibiteurs de la protéase du VIH.	Une surveillance étroite des signes de toxicité médicamenteuse et/ou de perte d'efficacité et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (p.ex. delavirdine, névirapine)* *[substrats du CYP3A4 ; inducteurs ou inhibiteurs du CYP450]*	N'a pas été cliniquement étudié. Des études *in vitro* ont montré que le métabolisme du voriconazole pouvait être inhibé par les INNTI et que le voriconazole pouvait inhiber le métabolisme des INNTI. Les résultats de l'effet de l'éfavirenz sur le voriconazole suggèrent que le métabolisme du voriconazole pourrait être induit par les INNTI.	Une surveillance étroite des signes de toxicité médicamenteuse et/ou de perte d'efficacité et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires.
Cimétidine (400 mg deux fois par jour) *[inhibiteur non spécifique du CYP450 et augmente le pH gastrique]*	Voriconazole C_{max} ↑ 18 % Voriconazole ASCτ ↑ 23 %	Aucune adaptation posologique
Digoxine (0,25 mg une fois par jour) *[substrat de la glycoprotéine P]*	Digoxine C_{max} ↔ Digoxine ASCτ ↔	Aucune adaptation posologique
Indinavir (800 mg trois fois par jour) *[inhibiteur et substrat du CYP3A4]*	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir ASCτ ↔ Voriconazole C_{max} ↔ Voriconazole ASCτ ↔	Aucune adaptation posologique

Médicament *[Mécanisme de l'interaction]*	**Interaction Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Antibiotiques du groupe des macrolides Erythromycine (1 g deux fois par jour) *[inhibiteur du CYP3A4]* Azithromycine (500 mg une fois par jour)	 Voriconazole C_{max} et ASCτ ↔ Voriconazole C_{max} et ASCτ ↔ L'effet du voriconazole sur l'érythromycine ou l'azithromycine n'est pas connu.	Aucune adaptation posologique
Acide mycophénolique (dose unique de 1 g) *[substrat de l'UDP-glucuronyl transférase]*	Acide mycophénolique C_{max} ↔ Acide mycophénolique ASC_t ↔	Aucune adaptation posologique
Prednisolone (dose unique de 60 mg) *[substrat du CYP3A4]*	Prednisolone C_{max} ↑ 11 % Prednisolone $ASC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Aucune adaptation posologique
Ranitidine (150 mg deux fois par jour) *[augmente le pH gastrique]*	Voriconazole C_{max} et ASCτ ↔	Aucune adaptation posologique

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données pertinentes disponibles sur l'utilisation de VFEND chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

VFEND ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si les bénéfices escomptés pour la mère sont clairement supérieurs aux risques encourus par le fœtus.

Femmes en âge de procréer
Les femmes en âge de procréer doivent obligatoirement utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Allaitement
L'excrétion du voriconazole dans le lait maternel n'a pas été étudiée. L'allaitement doit être interrompu dès le début du traitement par VFEND.

Fécondité
Dans une étude menée chez l'animal, aucune altération de la fertilité n'a été montrée chez les rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

VFEND a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il peut provoquer des modifications transitoires et réversibles de la vision, notamment une vision trouble, une acuité visuelle altérée/améliorée et/ou une photophobie. Les patients doivent donc éviter toute activité potentiellement dangereuse, telle que la conduite d'un véhicule ou la manipulation de machines, lorsqu'ils présentent ces symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité du voriconazole est fondé sur une banque de données globale incluant plus de 2000 sujets (dont 1655 patients inclus dans des essais cliniques et 279 dans des essais sur la prophylaxie). Il s'agit d'une population hétérogène, avec des patients présentant des hémopathies malignes, des patients infectés par le VIH et présentant des candidoses œsophagiennes et des infections fongiques réfractaires, des patients non neutropéniques avec candidémie ou aspergillose et des volontaires sains. Chez sept cent cinq (705) patients, la durée de traitement a dépassé 12 semaines dont 164 ont reçu du voriconazole pendant plus de 6 mois.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des troubles de la vision, une pyrexie, un rash, des vomissements, des nausées, des diarrhées, des maux de tête, un œdème périphérique, des anomalies des tests de la fonction hépatique anormaux, une détresse respiratoire et des douleurs abdominales.

Ces effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée lors de l'analyse des données de sécurité d'emploi en fonction de l'âge, la race ou le sexe.

Tableau des effets indésirables

Comme la plupart des études a été réalisée en ouvert, le tableau ci-dessous reprend tous les effets indésirables ayant un lien de causalité possible, par classe d'organes et par fréquence.

Les catégories de fréquence sont exprimées comme suit : Très fréquent (≥ 1/10) ; Fréquent (≥ 1/100 et < 1/10) ; Peu fréquent (≥ 1/1000 et < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 et < 1/1000) et très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables rapportés chez des sujets traités par le voriconazole :

Classe organe	**Effets indésirables**
Infections et Infestations	
Fréquent	Gastro-entérite, sinusite, gingivite
Peu fréquent	Colite pseudomembraneuse, lymphangite, péritonite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisé (incl kystes et polypes)	
Fréquence indéterminée	Carcinome épidermoïde cutané*
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Agranulocytose, pancytopénie, thrombocytopénie, anémie
Peu fréquent	Coagulation intravasculaire disséminée, défaillance de la moëlle osseuse, leucopénie, lymphadénopathie, éosinophilie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Peu fréquent	Réaction anaphylactoïde

Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Insuffisance cortico-surrénalienne, hypothyroïdie
Rare	Hyperthyroïdie
Affections du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Œdème périphérique
Fréquent	Hypoglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, hallucinations, anxiété, insomnie, agitation, état confusionnel
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Convulsion, tremblements, paresthésie, hypertonie, somnolence, syncope, étourdissements
Peu fréquent	Œdème cérébral, encéphalopathie, syndrome extrapyramidal, neuropathie périphérique, ataxie, hypoesthésie, dysgueusie, nystagmus
Rare	Encéphalopathie hépatique, syndrome de Guillain-Barré
Affections oculaires	
Très fréquent	Atteintes visuelles (incluant vision trouble [voir rubrique 4.4], chromatopsie et photophobie)
Fréquent	Hémorragie rétinienne
Peu fréquent	Crise oculogyre, œdème papillaire (voir rubrique 4.4), neuropathie optique (incluant névrite optique, voir rubrique 4.4), sclérite, blépharite, diplopie
Rare	Atrophie optique, opacité cornéenne
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Hypoacousie, vertiges, acouphènes
Affections cardiaques	
Fréquent	Arythmie supraventriculaire, tachycardie, bradycardie
Peu fréquent	Fibrillation ventriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachycardie supraventriculaire, tachycardie ventriculaire
Rare	Torsades de pointes, bloc auriculo-ventriculaire complet, bloc de branche, rythme nodal
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, phlébite
Peu fréquent	Thrombophlébite

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Détresse respiratoire
Fréquent	Syndrome de détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée
Fréquent	Dyspepsie, constipation, chéilite
Peu fréquent	Pancréatite, duodénite, glossite, oedème de la langue
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Anomalies des tests de la fonction hépatique (y compris taux d'ASAT, d'ALAT, de phosphatase alcaline, de gamma-glutamyl transpeptidase [GGT], de lactate déshydrogénase [LDH], de bilirubine)
Fréquent	Ictère, ictère cholestatique, hépatite
Peu fréquent	Insuffisance hépatique, hépatomégalie, cholécystite, cholélithiase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash
Fréquent	Dermatite exfoliative, éruption maculo-papuleuse, prurit, alopécie, érythème
Peu fréquent	Syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, angio-œdème, psoriasis, urticaire, dermatite allergique, phototoxicité, éruption maculaire, éruption papuleuse, purpura, eczéma
Rare	Pseudo-porphyrie, érythème pigmenté fixe
Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux cutané*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Dorsalgie
Peu fréquent	Arthrite
Fréquence indéterminée	Périostite*
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Insuffisance rénale aiguë, hématurie
Peu fréquent	Nécrose tubulaire rénale, protéinurie, néphrite,
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Pyrexie
Fréquent	Douleurs thoraciques, œdème facial, asthénie, syndrome pseudogrippal, frissons
Peu fréquent	Réaction au site d'injection

Investigations	
Fréquent	Augmentation de la créatinine sérique
Peu fréquent	Allongement de l'intervalle QTc , augmentation de l'urée sérique, augmentation du taux de cholestérol

* Effets indésirables rapportés lors de l'utilisation après commercialisation

Description de certains effets indésirables

Troubles visuels
Dans les essais cliniques, les atteintes visuelles survenues avec le voriconazole ont été très fréquentes. Dans les études thérapeutiques, les troubles visuels liés au voriconazole ont été très fréquents. Dans ces études aussi bien pour un traitement court terme que long terme, environ 21 % des sujets ont présenté une perception visuelle soit altérée soit renforcée, une vision trouble, des changements de la perception des couleurs ou une photophobie. Ces troubles visuels étaient transitoires et totalement réversibles, la majorité d'entre eux ayant disparu spontanément en 60 minutes et aucun effet visuel cliniquement significatif n'a été observé. Il a semblé que ces effets s'atténuaient en cas d'administration répétée de voriconazole. Les troubles visuels étaient généralement d'intensité légère; ils n'ont que rarement entraîné un arrêt du traitement et n'étaient pas associés à des séquelles à long terme. Les troubles visuels peuvent être dus à des concentrations plasmatiques et / ou à des doses plus élevées.

Le mode d'action est inconnu, bien que le site d'action se trouve vraisemblablement dans la rétine. Au cours d'une étude chez des volontaires sains portant sur l'effet du voriconazole sur la fonction rétinienne, le voriconazole a entraîné une diminution de l'amplitude de l'onde de l'électrorétinogramme (ERG). L'ERG mesure les courants électriques dans la rétine. Les modifications de l'ERG n'ont pas progressé pendant les 29 jours de traitement et ont été complètement réversibles à l'arrêt du voriconazole.

Des cas d'effets indésirables visuels prolongés ont été rapportés lors de l'utilisation après commercialisation (voir rubrique 4.4).

Réactions dermatologiques
Les réactions dermatologiques étaient fréquentes chez les patients traités par voriconazole dans les essais cliniques. Toutefois, ces patients souffraient d'affections sous-jacentes graves et recevaient de nombreux médicaments simultanément. La plupart de ces éruptions étaient d'intensité légère à modérée. Dans de rares cas, des réactions cutanées graves ont été observées sous VFEND, y compris syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et érythème polymorphe.

Le patient qui développe une éruption cutanée doit être étroitement surveillé ; le traitement par VFEND doit être interrompu si les lésions progressent. Des réactions de photosensibilité ont été signalées, en particulier lors des traitements prolongés (voir rubrique 4.4).

Des cas de carcinomes épidermoïdes cutanés ont été rapportés chez les patients traités par VFEND au long cours ; le mécanisme n'a pas été établi (voir rubrique 4.4).

Tests de la fonction hépatique
Au cours du programme clinique de voriconazole, l'incidence globale des anomalies cliniquement significatives portant sur les transaminases était de 13,5 % (258/1918) des sujets traités par voriconazole. Les anomalies des tests de la fonction hépatique peuvent être dues à des concentrations plasmatiques et / ou à des doses plus élevées. La majorité de ces tests anormaux a été résolue au cours du traitement soit sans adaptation posologique, soit après adaptation posologique ou après arrêt du traitement.

Dans des cas peu fréquents, chez des patients présentant d'autres affections sous-jacentes sévères, le voriconazole a été impliqué dans des cas de toxicité hépatique sévère, y compris des cas d'ictère, de rares cas d'hépatite et d'insuffisance hépatique ayant entraîné la mort (voir rubrique 4.4).

Prophylaxie
Dans une étude multicentrique, comparative menée en ouvert, comparant le voriconazole à l'itraconazole dans la prophylaxie primaire chez des adultes et des adolescents receveurs d'une GCSH allogénique sans antécédents d'IFI prouvée ou probable, l'arrêt definitif du voriconazole du fait de la survenue d'EI a été rapporté chez 39,3 % des sujets, contre 39,6 % dans le bras traité par itraconazole. Les EI hépatiques apparus sous traitement ont conduit à l'arrêt definitif du médicament de l'étude chez 50 sujets (21,4 %) traités par voriconazole et chez 18 sujets (7,1 %) traités par itraconazole.

Population pédiatrique
La sécurité du voriconazole a été étudiée chez 285 enfants âgés de 2 à moins de 12 ans qui ont été traités avec le voriconazole dans le cadre d'études pharmacocinétiques (127 enfants) et de programmes d'usage compassionnel (158 enfants). Le profil des effets indésirables de ces 285 enfants était similaire à celui des adultes. Les données obtenues depuis la commercialisation suggèrent que les réactions cutanées (particulièrement les érythèmes) pourraient être plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes. Chez 22 patients âgés de moins de 2 ans ayant reçu du voriconazole dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel, les effets indésirables suivants (pour lesquels une relation avec le voriconazole ne pouvait être exclue) ont été rapportés : réaction de photosensibilité (1), arythmie (1), pancréatite (1), augmentation de la bilirubine sanguine (1), élévation des enzymes hépatiques (1), rash (1) et œdème papillaire (1). Depuis la commercialisation, des cas de pancréatite ont été rapportés chez des enfants.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Au cours des études cliniques, 3 cas de surdosage accidentel se sont produits, tous chez des enfants, qui ont reçu des doses allant jusqu'à 5 fois la dose recommandée de voriconazole par voie intraveineuse. Un seul cas de photophobie d'une durée de 10 minutes a été signalé.

Il n'existe pas d'antidote connu pour le voriconazole.

Le voriconazole est hémodialysé à une clairance de 121 ml/min. En cas de surdosage, l'hémodialyse peut aider à éliminer le voriconazole de l'organisme.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antifongiques systémiques, dérivés triazolés, code ATC : J02 AC03

Mode d'action
Le voriconazole est un antifongique triazolé. Le mode d'action principal du voriconazole est l'inhibition de la déméthylation du 14 alpha-lanostérol médiée par le cytochrome P450 fongique, phase essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol fongique. L'accumulation de 14 alpha-méthyl stérol est corrélée à la perte conséquente d'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique et peut être responsable de l'activité antifongique du voriconazole. Le voriconazole a montré une plus grande sélectivité pour les enzymes du cytochrome P450 fongiques que pour les autres systèmes enzymatiques du cytochrome P450 mammifères.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique
Dans 10 essais cliniques, la médiane des concentrations plasmatiques moyennes et maximales chez les sujets pris individuellement était respectivement de 2425 ng/ml (écart

interquartile : 1193 à 4380 ng/ml) et de 3742 ng/ml (écart interquartile : 2027 à 6302 ng/ml). Aucune relation positive n'a été observée entre les concentrations plasmatiques moyennes, maximales ou minimales du voriconazole et son efficacité dans les essais cliniques et cette relation n'a pas été étudiée dans les études sur la prophylaxie.

Les analyses pharmacocinétique/pharmacodynamique des données issues des essais cliniques ont permis d'établir une relation positive entre les concentrations plasmatiques de voriconazole et les anomalies des tests de la fonction hépatique ainsi que les troubles visuels. Les adaptations de la posologie n'ont pas été étudiées dans les études sur la prophylaxie.

Efficacité clinique et sécurité
In vitro, le voriconazole présente une activité antifongique à large spectre et son activité est puissante contre les espèces de *Candida* (y compris *C. krusei* résistant au fluconazole, et les souches résistantes de *C. glabrata* et *C. albicans*) ; il a une activité fongicide contre toutes les espèces d'*Aspergillus* testées. En outre, le voriconazole a une activité fongicide *in vitro* contre les champignons pathogènes émergents, y compris *Scedosporium* et *Fusarium*, qui ne sont que partiellement sensibles aux antifongiques existants.

L'efficacité clinique du voriconazole, définie comme une réponse partielle ou complète, a été démontrée sur *Aspergillus* spp., y compris *A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger* et *A. nidulans ; Candida* spp., y compris *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis* ; et un nombre limité de *C. dubliniensis, C. inconspicua,* et *C. guillermondii, Scedosporium* spp. y compris *S. apiospermum*, *S. prolificans* ; et *Fusarium* spp.

Les autres infections fongiques traitées (souvent avec une réponse partielle ou complète), ont inclus des cas isolés d'infections à *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis, Blastoschizomyces capitatus, Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserohilum rostratum, Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus, Penicillium* spp., y compris *P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis* et *Trichosporon* spp., y compris les infections à *T. beigelii*.

In vitro, l'activité du voriconazole a été mise en évidence sur des isolats d'*Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladiophialophora* spp. et *Histoplasma capsulatum*. La plupart des souches étaient inhibées à des concentrations de voriconazole de l'ordre de 0,05 à 2 µg/ml.

Une activité *in vitro* a été mise en évidence contre les pathogènes suivants, mais la signification clinique de ces résultats est inconnue : *Curvularia* spp. et *Sporothrix* spp.

Valeurs critiques
Des échantillons doivent être obtenus pour culture fongique et d'autres tests de laboratoire appropriés (sérologie, histopathologie), avant de débuter le traitement, afin d'isoler et d'identifier les micro-organismes responsables. Le traitement peut commencer avant que les résultats des cultures et des tests de laboratoire soient connus. Toutefois, dès que ces résultats sont disponibles, le traitement anti-infectieux doit être modifié en conséquence si nécessaire.

Les espèces les plus fréquemment responsables d'infections chez l'homme sont *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata* et *C. krusei*, toutes présentant habituellement des concentrations minimales inhibitrices (CMI) au voriconazole inférieures à 1 mg/L.

Cependant l'activité *in vitro* du voriconazole sur les espèces de *Candida* n'est pas uniforme. Pour *C.glabrata* particulièrement, les CMI au voriconazole sont proportionnellement plus élevées pour les isolats résistants au fluconazole que pour les isolats sensibles au fluconazole. Il est donc fortement recommandé d'identifier l'espèce de *Candida*. Si un test de sensibilité à l'antifongique est disponible, les résultats des CMI peuvent être interprétés en utilisant les valeurs critiques établies par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Valeurs critiques EUCAST

Espèces de Candida	CMI critiques (mg/L)	
	≤S (Sensible)	>R (Résistant)
Candida albicans[1]	0.125	0.125
Candida tropicalis[1]	0.125	0.125
Candida parapsilosis[1]	0.125	0.125
Candida glabrata[2]	Données insuffisantes	
Candida krusei[3]	Données insuffisantes	
autres Candida spp.[4]	Données insuffisantes	

[1] Les souches avec des valeurs de CMI au dessus de la valeur critique de sensibilité (S) sont rares, ou non encore reportées. L'identification et les tests de sensibilité microbiologique sur de telles souches doivent être répétés et si le résultat est confirmé la souche doit être envoyée à un laboratoire de référence.
[2] Dans les études cliniques, la réponse au voriconazole chez les patients présentant des infections à *C. glabrata* était inférieure de 21% par rapport aux infections à *C. albicans, C. parapsilosis and C. tropicalis.* Des données *in vitro* ont montré une légère augmentation de la résistance de *C. glabrata* au voriconazole.
[3] Dans les études cliniques, la réponse au voriconazole dans les infections à *C. krusei* était similaire à *C. albicans, C. parapsilosis* et *C. tropicalis.* Toutefois, comme il n'y avait que 9 cas disponibles pour l'analyse EUCAST, il n'existe pas de données suffisantes permettant de définir des valeurs critiques pour *C. krusei*.
[4] l'EUCAST n'a pas défini de valeurs critiques au voriconazole pour les espèces non identifiées.

Expérience clinique
Dans cette rubrique, le succès clinique est défini par une réponse complète ou partielle.

Infections à *Aspergillus* - efficacité chez les patients présentant une infection à *Aspergillus* et à pronostic défavorable
Le voriconazole présente une activité fongicide *in vitro* contre *Aspergillus* spp. L'efficacité du voriconazole et son bénéfice en terme de survie comparés à l'amphotéricine B conventionnelle dans le traitement de première intention de l'aspergillose invasive aiguë ont été démontrés dans une étude ouverte, randomisée, multicentrique chez 277 patients immunodéprimés traités pendant 12 semaines. Le voriconazole était administré par voie intraveineuse avec une dose de charge de 6 mg/kg toutes les 12 heures pendant les premières 24 heures suivie par une dose d'entretien de 4 mg/kg toutes les 12 heures pendant un minimum de 7 jours. Le relais par la forme orale pouvait alors se faire avec une dose de 200 mg toutes les 12 heures. La durée médiane du traitement par voriconazole IV était de 10 jours (écart : 2-85 jours). Après le traitement par voriconazole IV, la durée médiane de traitement par voriconazole par voie orale était de 76 jours (écart : 2-232 jours).

Une réponse globale satisfaisante (résolution partielle ou complète de toute la symptomatologie associée et de toutes les anomalies radiographiques et bronchoscopiques présentes à l'inclusion) a été observée chez 53% des patients recevant le voriconazole versus 31% des patients recevant le comparateur. Le taux de survie à 84 jours sous voriconazole était plus élevé de manière statistiquement significative par rapport au comparateur, et un bénéfice cliniquement et statistiquement significatif a été observé en faveur du voriconazole à la fois pour le temps de survie et le délai avant l'arrêt du traitement dû à la toxicité.

Cette étude a confirmé les observations d'une étude prospective antérieure où une issue positive chez des sujets présentant des facteurs de risque de pronostic défavorable, y compris réaction du greffon contre l'hôte et, en particulier, infections cérébrales (généralement associées à une mortalité d'environ 100 %).

Les études incluaient les aspergilloses cérébrales, sinusales, pulmonaires et disséminées chez des patients ayant subi une greffe de moelle osseuse ou d'organes, souffrant d'hémopathies malignes, de cancer ou du SIDA.

Candidémies chez les patients non neutropéniques
L'efficacité du voriconazole comparé au schéma amphotéricine B suivie de fluconazole dans le traitement des candidémies a été démontrée au cours d'une étude comparative en ouvert. Trois cent soixante-dix patients non neutropéniques (âgés de plus de 12 ans) présentant une candidémie documentée ont été inclus dans l'étude, parmi lesquels 248 traités par voriconazole. Neuf sujets inclus dans le groupe voriconazole et 5 inclus dans le groupe amphotéricine B suivie de fluconazole présentaient également une infection fongique profonde documentée. Les patients insuffisants rénaux ont été exclus de l'étude. La durée médiane de traitement a été de 15 jours dans les deux bras de traitement. Dans l'analyse principale, la réponse favorable évaluée en aveugle, par un comité indépendant (Data Review Committee) était définie comme étant la résolution ou l'amélioration de tous les signes et symptômes cliniques de l'infection avec éradication de *Candida* du sang et des sites profonds infectés, 12 semaines après la fin du traitement. Les patients pour lesquels aucune évaluation n'a été faite 12 semaines après la fin du traitement ont été considérés comme des échecs. Dans cette analyse, une réponse favorable a été observée chez 41 % des patients inclus dans les deux bras de traitement.

Dans une analyse secondaire, pour laquelle ont été utilisées les évaluations réalisées par le comité indépendant-au dernier temps d'évaluation (fin du traitement, 2, 6, ou 12 semaines après la fin du traitement), le voriconazole et le schéma amphotéricine B suivie de fluconazole ont montré des taux de réponse favorable de 65 % et 71 %, respectivement.

Les évaluations des réponses favorables réalisées par l'investigateur à chacun de ces temps d'évaluation sont indiquées dans le tableau suivant.

Temps d'évaluation	***Voriconazole* (N = 248)**	***Amphotéricine B→ fluconazole* (N = 122)**
En fin du traitement	178 (72 %)	88 (72 %)
2 semaines après la fin du traitement	125 (50 %)	62 (51 %)
6 semaines après la fin du traitement	104 (42 %)	55 (45 %)
12 semaines après la fin du traitement	104 (42 %)	51 (42 %)

Infections réfractaires graves à *Candida*
L'étude incluait 55 patients atteints d'infections systémiques réfractaires graves à *Candida* (incluant candidémie, candidose disséminée et autre candidose invasive) pour lesquelles un traitement antifongique antérieur, en particulier le fluconazole, s'était révélé inefficace. Une réponse favorable a été observée chez 24 patients (15 réponses complètes, 9 réponses partielles). Chez les espèces non *albicans* résistantes au fluconazole, une réponse positive a été obtenue dans 3/3 des cas d'infections à *C. krusei* (réponses complètes) et dans 6/8 des cas d'infections à *C. glabrata* (5 réponses complètes, 1 réponse partielle). Des données limitées de sensibilité étayent les données d'efficacité clinique.

Infections à *Scedosporium* et *Fusarium*
Le voriconazole est efficace contre les champignons pathogènes rares suivants :

Scedosporium spp. : une réponse positive au traitement sous voriconazole a été observée chez 16 patients sur 28 (6 réponses complètes, 10 partielles) présentant une infection à *S. apiospermum* et chez 2 patients sur 7 (2 réponses partielles) présentant une infection à *S. prolificans*. En outre, une réponse positive a été signalée chez 1 patient sur 3 présentant des infections dues à plus d'un organisme y compris *Scedosporium* spp.

Fusarium spp. : 7 patients sur 17 (3 réponses complètes, 4 partielles) ont été traités avec succès par voriconazole. Parmi ces 7 patients, 3 présentaient une infection oculaire, 1 une infection sinusale

et 3 une infection disséminée. Quatre autres patients présentant une fusariose avaient une infection causée par plusieurs micro-organismes. Chez 2 d'entre eux, le traitement a permis une issue favorable.

La plupart des patients traités par voriconazole contre les infections rares décrites ci-dessus s'étaient montrés intolérants ou réfractaires au traitement antifongique antérieur.

Prophylaxie primaire des Infections Fongiques Invasives – Efficacité chez les receveurs d'une GCSH sans antécédents d'IFI probable ou prouvée
Le voriconazole a été comparé à l'itraconazole en prophylaxie primaire dans une étude multicentrique, comparative menée en ouvert et portant sur des adultes et des adolescents receveurs d'une GCSH allogénique sans antécédents d'IFI prouvée ou probable. Le Succès était défini comme la capacité à poursuivre la prophylaxie par le médicament de l'étude pendant 100 jours après la GCSH (sans interruption de plus de 14 jours) et la survie sans IFI prouvée ou probable pendant 180 jours après la GCSH. Le groupe en intention de traiter modifiée (ITTm) incluait 465 receveurs d'une GCSH allogénique, dont 45 % de patients présentant une LAM. Sur l'ensemble des patients, 58 % avaient reçu un conditionnement myéloablatif. La prophylaxie par le médicament de l'étude a été démarrée immédiatement après la GCSH : 224 patients ont reçu du voriconazole et 241 de l'itraconazole. La durée médiane de la prophylaxie par le médicament de l'étude était de 96 jours pour le voriconazole et de 68 jours pour l'itraconazole dans le groupe ITTm.

Les taux de réussite et les critères secondaires sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Critères de l'étude	**Voriconazole N = 224**	**Itraconazole N = 241**	**Différence de proportions et intervalle de confiance (IC) à 95 %**	**Valeur p**
Succès à 180 jours*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0,0002**
Succès à 100 jours	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %)**	0,0006**
Prophylaxie par le médicament à l'étude pendant au moins 100 jours	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Survie à 180 jours	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0,9107
IFI prouvée ou probable développée jusqu'au jour 180	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
IFI prouvée ou probable développée jusqu'au jour 100	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0,4589
IFI prouvée ou probable développée pendant le traitement avec le médicament à l'étude	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

* Critère principal de l'étude
** Différence de proportions, IC à 95 % et valeurs p obtenues après ajustement pour la randomisation

Les taux d'IFI apparues jusqu'au Jour 180 et le critère principal de l'étude, c'est-à-dire le Succès de la prophylaxie à 180 jours, pour les patients présentant une LAM ou sous conditionnement myéloablatif, respectivement, sont présentés dans le tableau ci-dessous :

LAM

Critères de l'étude	**Voriconazole (N = 98)**	**Itraconazole (N = 109)**	**Différence de proportions et intervalle de confiance (IC) à 95 %**
Taux d'IFI apparues – Jour 180	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %, 2,4 %) **
Succès à180 jours*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %, 27,7 %)***

*   Critère principal de l'étude
** Avec une marge de 5 %, la non-infériorité est démontrée
***Différence de proportions, IC à 95 % obtenus après ajustement pour la randomisation

Conditionnement myéloablatif

Critères de l'étude	Voriconazole (N = 125)	Itraconazole (N = 143)	Différence de proportions et intervalle de confiance (IC) à 95 %
Taux d'IFI apparues –Jour 180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5 % (-3,7 %, 2,7 %) **
Succès à 180 jours*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1 % (8,5 %, 31,7 %)***

*   Critère principal de l'étude
** Avec une marge de 5 %, la non-infériorité est démontrée
*** Différence de proportions, IC à 95 % obtenus après ajustement pour la randomisation

Prophylaxie secondaire des IFI – Efficacité chez les receveurs d'une GCSH avec antécédents d'IFI probable ou prouvée
Le voriconazole a été évalué dans la prophylaxie secondaire au cours d' une étude multicentrique, non comparative menée en ouvert et portant sur des adultes receveurs d'une GCSH allogénique avec antécédents d'IFI prouvée ouprobable . Le critère principal de l'étude était le taux de survenue d'IFI prouvée ou probable pendant la première année après la GCSH. Le groupe ITTm incluait 40 patients avec antécédents d'IFI, dont 31 ayant présenté une aspergillose, 5 une candidose et 4 une autre IFI. La durée médiane de la prophylaxie par le médicament de l'étude était de 95,5 jours dans le groupe ITTm.

Des IFI prouvée ou probable se sont développées chez 7,5 % (3/40) des patients pendant la première année après la GCSH incluant une candidémie, une scédosporiose (les deux étant des rechutes d'une précédente IFI) et une zygomycose. Le taux de survie était de 80,0 % (32/40) au jour 180 et de 70,0 % (28/40) à un an.

Durée du traitement
Dans les essais cliniques, 705 patients ont reçu du voriconazole pendant plus de 12 semaines ; 164 patients ont reçu du voriconazole pendant plus de 6 mois.

Population pédiatrique
Soixante et un enfants âgés de 9 mois à 15 ans présentant une infection fongique invasive avérée ou probable ont été traités par voriconazole. Cette population incluait 34 patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans et 20 patients âgés de 12 à 15 ans.

La majorité (57/61) n'avait pas répondu aux traitements antifongiques administrés antérieurement. Les essais cliniques incluaient 5 patients âgés de 12 à 15 ans, les autres patients ont reçu du voriconazole dans le cadre d'un usage compassionnel. Les maladies sous-jacentes de ces patients comprenaient des hémopathies malignes (27 patients) et la granulomatose familiale chronique (14 patients). L'infection fongique la plus fréquemment traitée était l'aspergillose (43/61 ; 70 %).

Etudes cliniques portant sur l'intervalle QTc
Une étude en cross-over, contrôlée contre placebo, randomisée, à dose unique, destinée à évaluer l'effet sur l'intervalle QTc, a été conduite chez des volontaires sains avec trois doses orales de voriconazole et de kétoconazole. Les allongements maximaux moyens du QTc, à partir de la valeur basale, ajustés par rapport au placebo, après 800, 1200 et 1600 mg de voriconazole ont été respectivement de 5.1, 4.8, 8.2 msec et de 7.0 msec après 800 mg de kétoconazole. Aucun patient, quel que soit le groupe, n'a eu d'allongement du QTc ≥ 60 msec par rapport à la valeur basale et aucun patient n'a présenté d'intervalle dépassant la valeur seuil de 500 msec pouvant être cliniquement significative.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques pharmacocinétiques générales
Le profil pharmacocinétique du voriconazole a été établi chez des sujets sains, dans des populations particulières ainsi que dans des populations de malades. Après administration orale de 200 ou 300 mg deux fois par jour pendant 14 jours chez des patients à risque d'aspergillose (principalement des patients présentant des néoplasmes malins des tissus lymphatiques ou hématopoïétiques), les caractéristiques pharmacocinétiques du médicament (absorption rapide et constante, accumulation et évolution non linéaire) correspondent à celles observées chez des sujets sains.

Le voriconazole a un profil pharmacocinétique non linéaire dû à une saturation de son métabolisme. L'exposition augmente de façon plus que proportionnelle à la dose. Il est estimé qu'en moyenne, une augmentation de la posologie orale de 200 mg 2 fois par jour à 300 mg 2 fois par jour multiplie l'exposition (ASC_τ) par 2,5. La dose d'entretien de 200 mg par voie orale (ou 100 mg pour les patients de moins de 40 kg) équivaut à une exposition à une dose de 3 mg/kg de voriconazole IV. Une dose d'entretien de 300 mg par voie orale (ou 150 mg pour les patients de moins de 40 kg) équivaut à une exposition à une dose de 4 mg/kg de voriconazole IV. Après administration des doses de charge recommandées par voie intraveineuse ou orale, des concentrations plasmatiques proches de l'état d'équilibre sont atteintes dans les premières 24 heures suivant la prise. Sans la dose de charge, le voriconazole s'accumule après administrations répétées deux fois par jour ; des taux plasmatiques à l'état d'équilibre sont obtenus au jour 6 chez la plupart des patients.

Absorption
Le voriconazole est absorbé rapidement et presque complètement après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) étant atteintes 1 à 2 heures après la prise. La biodisponibilité absolue du voriconazole après administration orale est d'environ 96 %. La prise simultanée de voriconazole en doses multiples et d'un repas riche en graisses réduit la C_{max} et l'ASC_τ de 34 et 24 % respectivement. L'absorption du voriconazole n'est pas influencée par les changements du pH gastrique.

Distribution
Le volume de distribution à l'état d'équilibre du voriconazole est d'environ 4,6 l/kg, ce qui suggère une distribution importante dans les tissus. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 58 %.

Au cours d'un programme compassionnel, les échantillons de liquide céphalorachidien de huit patients ont montré des concentrations détectables de voriconazole chez tous ces patients.

Biotransformation
Des études *in vitro* ont montré que le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes du cytochrome hépatique P450, CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4.

La variabilité inter-individuelle du profil pharmacocinétique du voriconazole est importante.

Des études *in vivo* ont montré que le CYP2C19 joue un rôle significatif dans le métabolisme du voriconazole. Cette enzyme est caractérisée par son polymorphisme génétique. Par exemple 15 à 20 % des populations asiatiques sont à même d'être des métaboliseurs lents. Dans les populations caucasiennes et noires, la prévalence des métaboliseurs lents est de 3 à 5 %. Les études menées chez des sujets sains issus des populations caucasiennes et japonaises ont montré que les métaboliseurs lents ont, en moyenne, une exposition ($ASC\tau$) au voriconazole quatre fois supérieure à celle de leurs équivalents homozygotes métaboliseurs rapides. Les métaboliseurs rapides hétérozygotes ont une exposition au voriconazole en moyenne deux fois plus élevée que leurs équivalents homozygotes.

Le métabolite principal du voriconazole est le N-oxyde, qui représente 72 % des métabolites radio-marqués circulant dans le plasma. Ce métabolite a une activité antifongique minime, il ne contribue pas à l'efficacité globale du voriconazole.

Élimination
Le voriconazole est éliminé par métabolisation hépatique ; moins de 2 % de la dose étant excrétée sous forme inchangée dans les urines.

Après administration d'une dose radio-marquée de voriconazole, environ 80 % de la radioactivité est retrouvée dans l'urine en cas d'administrations intraveineuses répétées, et environ 83 % en cas d'administrations orales répétées. La plus grande partie (>94 %) de la radioactivité totale est excrétée dans les premières 96 heures suivant l'administration, qu'elle soit orale ou intraveineuse.

La demi-vie d'élimination terminale du voriconazole dépend de la dose administrée et est d'environ 6 heures pour une dose de 200 mg (voie orale). Le profil pharmacocinétique étant non linéaire, la demi-vie d'élimination ne permet pas de prévoir l'accumulation ou l'élimination du voriconazole.

Pharmacocinétique dans des groupes de patients particuliers

Sexe
Dans une étude à administrations répétées par voie orale, la C_{max} et l'ASC_{τ} de femmes jeunes et saines étaient respectivement de 83 % et 113 % supérieures aux valeurs observées chez des hommes jeunes (18 à 45 ans) et sains. Dans la même étude, chez les sujets âgés sains (≥ 65 ans), aucune différence significative de la C_{max} et de l'ASC_{τ} n'a été observée entre les femmes et les hommes.

Dans le programme clinique, aucune adaptation posologique n'a été effectuée en fonction du sexe. La tolérance et les concentrations plasmatiques observées chez les hommes et les femmes étaient semblables. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction du sexe.

Sujets âgés
Dans une étude à administrations répétées par voie orale, chez des sujets sains, la C_{max} et l'ASC_{τ} des hommes âgés (≥ 65 ans) étaient respectivement de 61 % et 86 % supérieures aux valeurs observées chez des hommes jeunes (18 à 45 ans). Aucune différence significative de C_{max} et d'ASC_{τ} n'a été enregistrée chez les sujets féminins sains, que ces femmes soient âgées (≥ 65 ans) ou jeunes (18-45 ans).

Dans les essais cliniques, aucune adaptation posologique n'a été effectuée en fonction de l'âge. L'existence d'un rapport entre les concentrations plasmatiques et l'âge a été montrée. La tolérance était semblable chez les patients âgés et jeunes. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique
Les doses recommandées chez les enfants et les adolescents sont basées sur les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez 112 enfants immunodéprimés âgés de 2 à moins de 12 ans et 26 adolescents immunodéprimés âgés de 12 à moins de 17 ans. Les doses intraveineuses répétées de 3, 4, 6, 7 et 8 mg/kg deux fois par jour et les doses orales répétées (utilisant la poudre pour suspension buvable) de 4 mg/kg, 6 mg/kg, et 200 mg deux fois par jour étaient étudiées dans 3 études phamacocinétiques pédiatriques. Les doses de charge intraveineuses de 6 mg/kg IV deux fois par jour le jour 1, suivies d'une dose intraveineuse de 4 mg/kg deux fois par jour et 300 mg en comprimés pelliculés deux fois par jour par voie orale étaient étudiées dans une étude pharmacocinétique chez des adolescents. La variabilité inter-individuelle observée chez les enfants était plus importante en comparaison aux adultes.

Une comparaison des données pharmacocinétiques des populations pédiatrique et adulte a montré que l'exposition totale prévue (ASC_{τ}) chez les enfants recevant une dose intraveineuse de charge de 9 mg/kg était comparable à celle obtenue chez les adultes recevant une dose intraveineuse de charge de 6 mg/kg. Les expositions totales prévues chez les enfants recevant des doses intraveineuses d'entretien de 4 et 8 mg/kg deux fois par jour étaient respectivement comparables à celles obtenues chez les adultes recevant 3 et 4 mg/kg par voie intraveineuse deux fois par jour. L'exposition totale prévue chez les enfants recevant une dose orale d'entretien de 9 mg/kg (maximum de 350 mg) deux

fois par jour était comparable à celle obtenue chez les adultes recevant une dose orale de 200 mg deux fois par jour. Une dose intraveineuse de 8 mg/kg conduira à une exposition au voriconazole environ 2 fois plus élevée qu'une dose orale de 9 mg/kg.

Une dose d'entretien intraveineuse plus élevée chez les enfants que chez les adultes reflète une capacité d'élimination plus élevée chez les enfants due à un rapport plus élevé entre la masse hépatique et la masse corporelle.
La biodisponibilité orale peut, toutefois, être limitée chez les enfants qui souffrent de malabsorption et qui présentent un très faible poids pour leur âge. Dans ce cas, l'administration du voriconazole par voie intraveineuse est recommandée.

Les expositions au voriconazole chez la majorité des adolescents étaient comparables à celles obtenues chez les adultes recevant les mêmes posologies. Cependant, une exposition plus faible a été observée chez certains jeunes adolescents ayant un faible poids corporel, par comparaison aux adultes. Il est probable que ces sujets puissent métaboliser le voriconazole de la même façon qu'un enfant. Selon une analyse pharmacocinétique de population, les adolescents âgés de 12 à 14 ans pesant moins de 50 kg doivent recevoir les doses utilisées chez les enfants (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale
Dans une étude utilisant une dose orale unique (200 mg) chez des sujets ayant une fonction rénale normale et une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 41 à 60 ml/min) à sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min), la pharmacocinétique du voriconazole n'a pas été significativement modifiée par l'insuffisance rénale. La liaison aux protéines plasmatiques du voriconazole était semblable chez les sujets présentant, à des degrés divers, une insuffisance rénale (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique
Après administration d'une dose orale unique de 200 mg de voriconazole à des patients atteints d'une cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B), l'ASC était de 233 % supérieure à celle observée chez des sujets dont la fonction hépatique était normale. La liaison protéique du voriconazole n'était pas modifiée par l'insuffisance hépatique.

Dans une étude à administrations orales répétées, l'ASC_τ est similaire chez des sujets présentant une cirrhose hépatique modérée (Child-Pugh B) recevant 100 mg deux fois par jour en dose d'entretien et chez des sujets ayant une fonction hépatique normale et recevant 200 mg deux fois par jour. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour les patients présentant une cirrhose hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité à doses répétées de voriconazole ont montré que le foie est l'organe cible. Une hépatotoxicité a été observée lors d'expositions plasmatiques similaires à celles obtenues à des doses thérapeutiques chez l'homme, comme avec d'autres antifongiques. Chez le rat, la souris et le chien, le voriconazole a induit également des modifications surrénaliennes minimes.

Les études conventionnelles de pharmacologie, de génotoxicité ou de carcinogénicité n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'homme.

Les études de reproduction ont montré que le voriconazole est tératogène chez le rat et embryotoxique chez le lapin après des expositions systémiques équivalentes à celles obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques. Dans les études de développement pré- et postnatal menées chez le rat à des expositions moindres que celles obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques, le voriconazole a prolongé la durée de la gestation et du travail et a entraîné une dystocie avec une mortalité maternelle importante et a réduit la survie périnatale des jeunes rats. Les effets sur la parturition sont probablement médiés par des mécanismes spécifiques aux espèces, impliquant une diminution des taux d'estradiol et correspondent à ceux observés avec d'autres antifongiques azolés. L'administration

de voriconazole n'a pas entraîné d'altération de la fertilité de rats mâles ou femelles à des expositions similaires à celles obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu
Lactose monohydraté
Amidon prégélatinisé
Croscarmellose de sodium
Povidone
Stéarate de magnésium.

Pelliculage
Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Lactose monohydraté
Triacétate de glycérol.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Conditionnements primaires pour comprimés en polyéthylène à haute densité
contenant 2, 30 ou 100 comprimés pelliculés.
Emballages préformés en PVC/ Aluminium en boîtes
de 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 ou 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Royaume-Uni.

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/212/013-024

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 mars 2002
Date de dernier renouvellement : 21 février 2012

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicament http://www.ema.europa.eu/.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VFEND 200 mg poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 200 mg de voriconazole.

Après reconstitution chaque ml contient 10 mg de voriconazole. Après reconstitution, une dilution supplémentaire est nécessaire avant administration.

Excipient à effet notoire : chaque flacon contient 217,6 mg de sodium

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.
Poudre blanche lyophilisée.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le voriconazole est un antifongique triazolé à large spectre et est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus dans les indications suivantes :

Traitement des aspergilloses invasives.

Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques.

Traitement des infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistant au fluconazole.

Traitement des infections fongiques graves à *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp.

VFEND doit être principalement administré aux patients, atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital.

Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Les perturbations électrolytiques telles qu'une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypocalcémie doivent être surveillées et corrigées, si nécessaire, avant le début et pendant le traitement par voriconazole (voir rubrique 4.4).

Il est recommandé d'administrer VFEND à une vitesse maximale de 3 mg/kg/heure pendant 1 à 3 heures.

VFEND est aussi disponible en comprimés pelliculés dosés à 50 mg et 200 mg, en poudre et solvant pour solution pour perfusion dosée à 200 mg et en poudre pour suspension buvable dosée à 40 mg/ml.

Traitement
Adultes
Le traitement doit être débuté avec soit la dose de charge spécifique de la forme intraveineuse ou celle de la forme orale de VFEND, afin d'obtenir le premier jour des concentrations plasmatiques proches de l'état d'équilibre. Compte tenu de la biodisponibilité orale élevée (96 % ; voir rubrique 5.2), le relais par la forme orale peut se faire quand le tableau clinique le permettra.

Des informations détaillées sur les recommandations posologiques figurent dans le tableau suivant :

	Voie intraveineuse	**Voie orale**	
		Patients de 40 kg et plus*	Patients de moins de 40 kg*
Dose de charge (pendant les premières 24 heures)	6 mg/kg toutes les 12 heures	400 mg toutes les 12 heures	200 mg toutes les 12 heures
Dose d'entretien (après les premières 24 heures)	4 mg/kg deux fois par jour	200 mg deux fois par jour	100 mg deux fois par jour

*Cela s'applique également aux patients âgés de 15 ans et plus.

Durée du traitement
La durée du traitement doit être la plus courte possible en fonction de la réponse clinique et mycologique observée chez le patient. Une exposition au long cours au voriconazole sur une durée supérieure à 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Adaptation de la dose (Adultes)
Si le patient ne tolère pas le traitement par voie intraveineuse à la dose de 4 mg/kg deux fois par jour, réduire la dose à 3 mg/kg deux fois par jour.

Si la réponse du patient au traitement est insuffisante, la dose d'entretien peut être augmentée à 300 mg deux fois par jour pour l'administration par voie orale. Pour les patients de moins de 40 kg, la dose orale peut être augmentée à 150 mg deux fois par jour.

Si les patients ne tolèrent pas le traitement à ces doses plus élevées, réduire la dose orale par paliers de 50 mg pour revenir à la dose d'entretien de 200 mg deux fois par jour (ou 100 mg deux fois par jour pour les patients de moins de 40 kg).

En cas d'utilisation en prophylaxie, voir ci-dessous.

Enfants (de 2 à < 12 ans) et jeunes adolescents de poids faible (de 12 à 14 ans et < 50 kg)
Pour les jeunes adolescents de poids faible (de 12 à 14 ans et < 50 kg), la dose de voriconazole doit être la même que pour les enfants car leur métabolisme du voriconazole est plus proche de celui des enfants que de celui des adultes.

La posologie recommandée est la suivante :

	Voie intraveineuse	**Voie orale**
Dose de charge (pendant les premières 24 heures)	9 mg/kg toutes les 12 heures	Non recommandée
Dose d'entretien (après les premières 24 heures)	8 mg/kg deux fois par jour	9 mg/kg deux fois par jour (dose maximale de 350 mg deux fois par jour)

Note : Selon une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez 112 enfants immunodéprimés âgés de 2 à < 12 ans et 26 adolescents immunodéprimés âgés de 12 à < 17 ans.

Il est recommandé d'initier le traitement par voie intraveineuse. La voie orale doit être envisagée uniquement après une amélioration clinique significative. Il doit être noté qu'une dose intraveineuse de 8 mg/kg conduira à une exposition au voriconazole environ 2 fois plus élevée qu'une dose orale de 9 mg/kg.

Tous les autres adolescents (de 12 à 14 ans et ≥ 50 kg ; de 15 à 17 ans sans condition de poids)
La dose de voriconazole est la même que chez les adultes.

Adaptation de la posologie (Enfants [de 2 à < 12 ans] et jeunes adolescents de poids faible [de 12 à 14 ans et < 50 kg])
Si la réponse du patient au traitement est insuffisante, la posologie peut être augmentée par paliers de 1 mg/kg. Si le patient ne tolère pas le traitement, réduire la posologie par paliers de 1 mg/kg.

L'utilisation chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans ayant une insuffisance hépatique ou rénale n'a pas été étudiée (voir rubriques 4.8 et 5.2).

Prophylaxie chez les Adultes et les Enfants
La prophylaxie doit être instaurée le jour de la greffe et peut être administrée jusqu'à 100 jours après celle-ci. Elle doit être aussi courte que possible, sa durée dépendant du risque de développement d'une infection fongique invasive (IFI), défini par une neutropénie ou une immunosuppression. Elle ne peut être poursuivie jusqu'à 180 jours après la greffe qu'en cas d'immunosuppression persistante ou de réaction du greffon contre l'hôte (GVHD)(voir rubrique 5.1).

Posologie
La posologie recommandée pour la prophylaxie est la même que pour le traitement dans les groupes d'âges respectifs. Voir les tableaux de traitement ci-dessus.

Durée de la prophylaxie
La sécurité d'emploiet l'efficacité du voriconazole utilisé au-delà de 180 jours n'ont pas été étudiées de manière adéquate dans les essais cliniques.

L'utilisation du voriconazole en prophylaxie pendant plus de 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque.
(voir rubriques 4.4 et 5.1).

Les instructions suivantes s'appliquent à la fois au Traitement curatif et à la Prophylaxie.

Adaptation posologique
Pour une utilisation prophylactique, les adaptations posologiques ne sont pas recommandées en cas d'efficacité insuffisante ou d'événements indésirables liés au traitement. En cas d'événements indésirables liés au traitement, l'arrêt du voriconazole et le recours à d'autres agents antifongiques doivent être envisagés (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Adaptations posologiques en cas de co-administration
La phénytoïne ou la rifabutine peut être administrée simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 5 mg/kg par voie intraveineuse, deux fois par jour, voir rubriques 4.4 et 4.5.

L'éfavirenz peut être administré simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 400 mg toutes les 12 heures et si la dose d'éfavirenz est diminuée de 50 %, soit à 300 mg une fois par jour. Lorsque le traitement par voriconazole est arrêté, la dose initiale d'éfavirenz doit être rétablie (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Patients âgés
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Patients insuffisants rénaux
Chez les patients présentant une dysfonction rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min), il se produit une accumulation du véhicule intraveineux, la SBECD. Chez ces patients, le voriconazole par voie orale doit être privilégié, sauf si l'évaluation du rapport risque/bénéfice justifie l'administration de la forme intraveineuse pour le patient. Il convient de surveiller étroitement les taux sériques de créatinine de ces patients et, en cas d'augmentation, il convient d'envisager le relais par la forme orale (voir rubrique 5.2).

Le voriconazole est hémodialysé à une clairance de 121 ml/min. Une hémodialyse de 4 heures n'élimine pas une quantité suffisante de voriconazole pour justifier une adaptation posologique.

Le véhicule intraveineux, la SBECD, est hémodialysé à une clairance de 55 ml/min.

Patients insuffisants hépatiques
Il est recommandé d'utiliser les doses de charge standards mais de diviser par deux la dose d'entretien chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B) recevant du voriconazole (voir rubrique 5.2).

Le voriconazole n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique chronique sévère (Child-Pugh C).

On ne dispose que de données limitées sur la sécurité de VFEND chez les patients présentant des valeurs anormales des tests de la fonction hépatique (aspartate aminotransférase [ASAT], alanine aminotransférase [ALAT], phosphatase alcaline [PAL] ou bilirubine totale > 5 fois la limite supérieure de la normale).

Le voriconazole a été associé à des élévations des résultats des tests de la fonction hépatique et à des signes cliniques de lésions hépatiques, comme l'ictère et doit être utilisé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère seulement si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus. Les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave doivent être étroitement surveillés en raison de la toxicité du médicament (voir rubrique 4.8).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de VFEND chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration
VFEND doit être reconstitué et dilué (voir rubrique 6.6) avant d'être administré en perfusion intraveineuse. Ne pas injecter en bolus.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Administration concomitante avec des substrats du CYP3A4, la terfénadine, l'astémizole, le cisapride, le pimozide ou la quinidine car une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante avec la rifampicine, la carbamazépine ou le phénobarbital car ces médicaments sont susceptibles de diminuer de manière significative les concentrations plasmatiques de voriconazole (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de doses standards de voriconazole avec des doses d'éfavirenz supérieures ou égales à 400 mg une fois par jour est contre-indiquée car l'éfavirenz diminue significativement les concentrations plasmatiques de voriconazole chez les sujets sains à ces doses. Le

voriconazole est également responsable d'une augmentation significative des concentrations plasmatiques d'éfavirenz (voir rubrique 4.5, pour des doses plus faibles voir rubrique 4.4).

Administration concomitante avec des doses élevées de ritonavir (400 mg et plus deux fois par jour) car le ritonavir diminue significativement les concentrations plasmatiques de voriconazole chez les sujets sains à cette dose (voir rubrique 4.5, pour des doses plus faibles voir rubrique 4.4).

Administration concomitante avec des alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine), substrats du CYP3A4, car une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner de l'ergotisme (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante avec le sirolimus car le voriconazole est susceptible d'augmenter de manière significative les concentrations plasmatiques de sirolimus (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante avec le millepertuis (*Hypericum perforatum*) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité
Il convient d'être prudent en cas d'administration de VFEND chez des patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité à d'autres azolés (voir aussi rubrique 4.8).

Durée du traitement
La durée du traitement avec la forme intraveineuse ne devra pas dépasser 6 mois (voir rubrique 5.3).

Système cardiovasculaire
Le voriconazole a été associé à un allongement de l'intervalle QTc. De rares cas de torsades de pointes ont été rapportés chez des patients traités par voriconazole présentant des facteurs de risque ayant pu y contribuer tels que des antécédents de chimiothérapie cardiotoxique, de cardiomyopathie, d'hypokaliémie et la prise de médicaments concomitants. Le voriconazole doit être administré avec prudence chez les patients présentant des conditions potentiellement pro-arythmogènes, telles que :

- Allongement du QTc congénital ou acquis.
- Cardiomyopathie, en particulier en présence d'une insuffisance cardiaque.
- Bradycardie sinusale.
- Présence d'arythmie symptomatique.
- **Médicament concomitant connu pour allonger l'intervalle QTc.** Les perturbations électrolytiques telles qu'une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypocalcémie doivent être surveillées et corrigées, si nécessaire, avant le début et au cours du traitement par voriconazole (voir rubrique 4.2). Une étude a évalué chez des volontaires sains l'effet sur l'intervalle QTc de doses uniques de voriconazole allant jusqu'à 4 fois la dose journalière usuelle. Aucun patient n'a présenté d'intervalle dépassant la valeur seuil de 500 msec, valeur pouvant être cliniquement significative (voir rubrique 5.1).

Réactions liées à la perfusion
Des réactions liées à la perfusion, principalement flush et nausées, ont été observées lors de l'administration de voriconazole par voie intraveineuse. En fonction de la sévérité des symptômes, l'arrêt du traitement pourra être envisagé (voir rubrique 4.8).

Toxicité hépatique
Au cours des essais cliniques, des cas peu fréquents de réactions hépatiques sévères sont survenus lors du traitement par voriconazole (y compris hépatite clinique, cholestase et insuffisance hépatique fulminante, incluant des décès). Les cas de réactions hépatiques ont été observés principalement chez des patients présentant d'autres affections sous-jacentes graves (principalement hémopathies malignes). Des réactions hépatiques transitoires, comme des hépatites et des ictères, sont survenues chez des patients ne présentant pas d'autre facteur de risque identifiable. Les troubles hépatiques ont généralement été réversibles à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Surveillance de la fonction hépatique
Il convient de surveiller étroitement l'apparition d'une toxicité hépatique chez les patients recevant VFEND. La prise en charge des patients doit inclure une évaluation en laboratoire de la fonction hépatique (en particulier de l'ASAT et de l'ALAT) au début du traitement par VFEND et au moins une fois par semaine pendant le premier mois de traitement. La durée du traitement doit être aussi courte que possible. Cependant, si, après évaluation du rapport bénéfice-risque, le traitement est poursuivi (voir rubrique 4.2), la fréquence de la surveillance pourra être diminuée à une fois par mois si aucune modification des tests de la fonction hépatique n'est observée.

En cas d'élévation significative des tests de la fonction hépatique, le traitement par VFEND doit être interrompu, à moins que l'évaluation médicale du rapport bénéfice-risque du traitement ne justifie sa poursuite.

La surveillance de la fonction hépatique doit être effectuée chez les enfants et les adultes.

Effets indésirables visuels
Des cas d'effets indésirables visuels prolongés ont été rapportés, incluant une vision trouble, une névrite optique et un œdème papillaire (voir rubrique 4.8).

Effets indésirables rénaux
Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été observés chez des patients atteints de pathologies graves traités par VFEND. Les patients sous voriconazole sont susceptibles d'être traités simultanément par des médicaments néphrotoxiques et de présenter des affections concomitantes pouvant conduire à une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.8).

Surveillance de la fonction rénale
Les patients doivent être surveillés afin de détecter toute anomalie de la fonction rénale. Cette surveillance doit comprendre une évaluation en laboratoire en particulier de la créatinine sérique.

Surveillance de la fonction pancréatique :
Les patients, particulièrement les enfants, qui présentent des facteurs de risque de pancréatite aiguë (par exemple chimiothérapie récente, greffe de cellules souches hématopoïétiques [GCSH]), doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par VFEND. La surveillance de l'amylase ou de la lipase sérique est à envisager dans cette situation clinique.

Effets indésirables cutanés
A de rares occasions, certains patients ont développé des réactions cutanées exfoliatives, telles que le syndrome de Stevens-Johnson, lors d'un traitement par VFEND. En cas d'éruption cutanée, le patient doit être étroitement surveillé et VFEND doit être interrompu si les lésions progressent .

VFEND a également été associé à des cas de phototoxicité et de pseudo-porphyrie. Il est recommandé à tous les patients, y compris les enfants, de ne pas s'exposer au soleil pendant le traitement par VFEND et de prendre des mesures appropriées telles que le port de vêtements pour se protéger ou l'utilisation d'écrans solaires ayant un indice de protection (IP) élevé.

Traitement à long terme
Une exposition au long cours au voriconazole (traitement curatif ou prophylactique) sur une durée supérieure à 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque. Les médecins doivent par conséquent envisager la nécessité de limiter l'exposition à VFEND (voir rubriques 4.2 et 5.1). Les événements indésirables sévères suivants ont été signalés lors d'un traitement à long terme par VFEND :

Des cas de carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) ont été rapportés chez des patients, certains d'entre eux avaient rapporté des réactions phototoxiques auparavant. En cas de survenue de réactions phototoxiques, un avis pluridisciplinaire doit être demandé, et le patient doit être adressé à un dermatologue. L'arrêt de VFEND et le recours à d'autres agents antifongiques doivent être envisagés.

Un bilan dermatologique doit être pratiqué de façon systématique et régulière, si le traitement par VFEND est poursuivi malgré l'apparition de lésions associées à une phototoxicité, afin de permettre le dépistage et la prise en charge précoces de lésions précancéreuses. VFEND doit être arrêté en présence de lésions cutanées précancéreuses ou d'un carcinome épidermoïde de la peau.

Des cas de périostite non infectieuse avec élévation des taux de fluorure et de phosphatases alcalines ont été rapportés chez des patients transplantés. Si un patient développe une douleur du squelette et présente des clichés radiologiques compatibles avec une périostite, l'arrêt de VFEND doit être envisagé après avis pluridisciplinaire.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité chez les enfants de moins de deux ans n'a pas été établie (voir rubriques 4.8 et 5.1). Le voriconazole est indiqué chez les enfants à partir de deux ans. La fonction hépatique doit être surveillée chez les enfants et les adultes. La biodisponibilité orale peut être limitée chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans qui souffrent de malabsorption et qui présentent un très faible poids corporel pour leur âge. Dans ce cas, l'administration du voriconazole par voie intraveineuse est recommandée.

La fréquence des réactions de phototoxicité est plus élevée dans la population pédiatrique. L'évolution vers un CEC ayant été rapportée, des mesures strictes de photoprotection sont nécessaires dans cette population de patients. Chez les enfants présentant des lésions de photovieillissement telles que des lentigos ou des éphélides, il est recommandé d'éviter de s'exposer au soleil et d'effectuer une surveillance dermatologique, même après l'arrêt du traitement.

Prophylaxie
En cas d'événements indésirables liés au traitement (hépatotoxicité, réactions cutanées sévères incluant une phototoxicité et un CEC, troubles visuels prolongés ou sévères et périostite), l'arrêt du voriconazole et le recours à d'autres agents antifongiques doivent être envisagés.

Phénytoïne (substrat de l'isoenzyme CYP2C9 et inducteur puissant du CYP450)
Une surveillance étroite des concentrations de phénytoïne est recommandée en cas d'administration concomitante avec la phénytoïne et le voriconazole. L'administration concomitante de voriconazole et de phénytoïne doit être évitée sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru (voir rubrique 4.5).

Efavirenz (inducteur du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4)
Lors de l'administration concomitante de voriconazole et d'éfavirenz, la dose de voriconazole doit être augmentée à 400 mg toutes les 12 heures et la dose d'éfavirenz doit être diminuée à 300 mg toutes les 24 heures (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).

Rifabutine (inducteur puissant du CYP450)
Une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des effets indésirables liés à la rifabutine (par exemple uvéite) est recommandée en cas d'administration concomitante de rifabutine et de voriconazole. L'administration concomitante de voriconazole et de rifabutine doit être évitée sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru (voir rubrique 4.5).

Ritonavir (inducteur puissant du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4)
L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à faible dose (100 mg deux fois par jour) doit être évitée sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient justifie l'utilisation du voriconazole (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Evérolimus (substrat du CYP3A4, substrat de la glycoprotéine P)
L'administration concomitante de voriconazole et d'évérolimus n'est pas recommandée car il est attendu que le voriconazole augmente significativement les concentrations d'évérolimus. Les données sont actuellement insuffisantes pour recommander une adaptation posologique dans cette situation (voir rubrique 4.5).

Méthadone (substrat du CYP3A4)
Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à la méthadone, incluant un allongement de l'intervalle QTc, est recommandée en cas d'administration concomitante avec le voriconazole, en raison de l'augmentation des taux de méthadone après administration concomitante avec le voriconazole. Une réduction de la posologie de la méthadone peut être nécessaire (voir rubrique 4.5).

Opiacés d'action rapide (substrat du CYP3A4)
Une réduction de la dose d'alfentanil, de fentanyl et des autres opiacés d'action rapide, de structure similaire à l'alfentanil et métabolisés par le CYP3A4 (par exemple sufentanil) doit être envisagée lors de l'administration concomitante avec le voriconazole (voir rubrique 4.5). Puisque l'administration concomitante de l'alfentanil avec le voriconazole prolonge la demi-vie de l'alfentanil de 4 fois et que d'après la publication d'une étude indépendante, l'administration concomitante de voriconazole et de fentanyl a entraîné une augmentation de l'ASC0-∞ moyenne du fentanyl, une surveillance fréquente des effets indésirables associés aux opiacés (incluant une plus longue période de surveillance respiratoire) peut être nécessaire.

Opiacés d'action longue (substrat du CYP3A4)
Une réduction de la dose d'oxycodone et des autres opiacés d'action longue métabolisés par le CYP3A4 (par exemple hydrocodone) doit être envisagée lors de l'administration concomitante avec le voriconazole. Une surveillance fréquente des effets indésirables associés aux opiacés peut être nécessaire (voir rubrique 4.5).

Fluconazole (inhibiteur du CYP2C9, CYP2C19 et du CYP3A4)
L'administration orale concomitante du voriconazole et du fluconazole a entraîné une augmentation significative de la Cmax et de l'ASC_{τ} du voriconazole chez des sujets sains. La réduction de la dose et/ou de la fréquence du voriconazole et du fluconazole qui permettrait d'éliminer cet effet n'a pas été établie. Une surveillance des effets indésirables associés au voriconazole est recommandée lorsque le voriconazole est administré à la suite du fluconazole (voir rubrique 4.5).

Teneur en sodium
Chaque flacon de VFEND contient 217,6 mg de sodium. Ceci doit être pris en considération pour les patients qui suivent un régime pauvre en sel.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P450 et inhibe leur activité. Les inhibiteurs ou les inducteurs de ces isoenzymes peuvent respectivement augmenter ou réduire les concentrations plasmatiques du voriconazole et le voriconazole peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par ces isoenzymes du CYP450.

Sauf spécification contraire, toutes les études d'interaction ont été conduites chez des sujets sains adultes de sexe masculin après administrations multiples de 200 mg de voriconazole par voie orale deux fois par jour jusqu'à l'obtention de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques. Ces résultats sont applicables aux autres populations et aux autres voies d'administration.

Le voriconazole doit être administré avec prudence chez les patients ayant un traitement concomitant connu pour allonger l'intervalle QTc. L'administration concomitante est contre-indiquée lorsqu'il existe également un risque que le voriconazole augmente les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par les isoenzymes du CYP3A4 (certains antihistaminiques, la quinidine, le cisapride, le pimozide), (voir ci-dessous et rubrique 4.3).

Tableau des interactions
Les interactions entre le voriconazole et d'autres médicaments sont mentionnées dans le tableau ci-dessous. La direction de la flèche pour chaque paramètre pharmacocinétique est basée sur la valeur de l'intervalle de confiance à 90 % du ratio de la moyenne géométrique, située à l'intérieur (↔), en

dessous (↓) ou au-dessus (↑) de la fourchette 80-125 %. L'astérisque (*) indique une interaction réciproque. ASC_τ, ASC_t et $ASC_{0-\infty}$ représentent respectivement une aire sous la courbe sur un intervalle de dosage, du temps 0 à un temps avec une mesure détectable et du temps 0 à l'infini.

Les interactions dans le tableau sont présentées dans l'ordre suivant : contre-indications, interactions nécessitant une adaptation posologique, interactions nécessitant une surveillance clinique et/ou biologique étroite, et enfin interactions pharmacocinétiques non significatives mais pouvant présenter un intérêt clinique dans ce domaine thérapeutique.

Médicament ***[Mécanisme de l'interaction]***	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Astemizole, cisapride, pimozide, quinidine et terfenadine *[substrats CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, l'augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Carbamazépine et barbituriques d'action longue (p.ex., phénobarbital, méphobarbital) *[puissants inducteurs du cytochrome P450]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, la carbamazépine et les barbituriques d'action longue sont susceptibles de diminuer significativement les concentrations plasmatiques du voriconazole.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Efavirenz (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse) *[inducteur du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4]* Efavirenz 400 mg une fois par jour, administré avec 200 mg de voriconazole deux fois par jour* Efavirenz 300 mg par jour administré avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour*	Efavirenz C_{max} ↑ 38 % Efavirenz ASCτ ↑ 44 % Voriconazole C_{max} ↓ 61 % Voriconazole ASCτ ↓ 77 % Comparativement à 600 mg d'éfavirenz une fois par jour, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz ASCτ ↑ 17 % Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↑ 23% Voriconazole ASCτ ↓ 7%	L'utilisation de doses standards de voriconazole avec des doses d'éfavirenz de 400 mg une fois par jour ou plus est **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3). Le voriconazole peut être administré avec l'éfavirenz, si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 400 mg deux fois par jour et la dose d'éfavirenz est diminuée à 300 mg une fois par jour. Lorsque le traitement par voriconazole est arrêté, la dose initiale d'éfavirenz doit être rétablie (voir rubriques 4.2 et 4.4).
Alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple ergotamine et dihydroergotamine) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des alcaloïdes de l'ergot de seigle et d'entraîner de l'ergotisme.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)

Médicament ***[Mécanisme de l'interaction]***	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Rifabutine *[inducteur puissant du CYP450]* 300 mg une fois par jour 300 mg une fois par jour (administré avec 350 mg de voriconazole deux fois par jour)* 300 mg une fois par jour (administré avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour)*	Voriconazole C_{max} ↓ 69 % Voriconazole ASCτ ↓ 78 % Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↓ 4% Voriconazole ASCτ ↓ 32% Rifabutine C_{max} ↑ 195% Rifabutine ASCτ ↑ 331% Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↑ 104% Voriconazole ASCτ ↑ 87%	L'administration concomitante de voriconazole et de rifabutine doit être évitée sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru. La dose d'entretien du voriconazole peut être augmentée à 5 mg/kg par voie intraveineuse deux fois par jour ou de 200 mg à 350 mg par voie orale deux fois par jour (100 mg à 200 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg) (voir rubrique 4.2). Une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des effets indésirables liés à la rifabutine (p.ex. uvéite) est recommandée en cas d'administration concomitante de rifabutine et de voriconazole.
Rifampicine (600 mg une fois par jour) *[puissant inducteur du CYP450]*	Voriconazole C_{max} ↓ 93 % Voriconazole ASCτ ↓ 96%	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Ritonavir (inhibiteur de la protéase) *[puissant inducteur du CYP450 ; substrat et inhibiteur du CYP3A4]* Dose élevée (400 mg deux fois par jour) Dose faible (100 mg deux fois par jour)*	Ritonavir C_{max} and ASCτ ↔ Voriconazole C_{max} ↓ 66 % Voriconazole ASCτ ↓ 82 % Ritonavir C_{max} ↓ 25 % Ritonavir ASCτ ↓13 % Voriconazole C_{max} ↓ 24 % Voriconazole ASCτ ↓ 39 %	L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à dose élevée (400 mg et plus deux fois par jour) est **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3). L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à faible dose (100 mg deux fois par jour) doit être évitée, sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient justifie l'utilisation du voriconazole.
Millepertuis *[inducteur du CYP450, inducteur de la glycoprotéine P]* 300 mg trois fois par jour (administré avec une dose unique de 400 mg de voriconazole)	D'après la publication d'une étude indépendante, Voriconazole $ASC_{0-\infty}$ ↓ 59 %	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)

Médicament *[Mécanisme de l'interaction]*	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Evérolimus *[substrat du CYP3A4, substrat de la glycoprotéine P]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations plasmatiques d'évérolimus.	L'administration concomitante de voriconazole et d'évérolimus n'est pas recommandée car le voriconazole augmente significativement les concentrations d'évérolimus. (voir rubrique 4.4).
Fluconazole (200 mg une fois par jour) *[inhibiteur du CYP2C9, CYP2C19 et du CYP3A4]*	Voriconazole C_{max} ↑ 57 % Voriconazole ASCτ ↑ 79 % Fluconazole C_{max} non déterminée Fluconazole ASCτ non déterminée	La réduction de la dose et/ou de la fréquence du voriconazole et du fluconazole qui permettrait d'éliminer cet effet n'ont pas été établies. Une surveillance des effets indésirables associés au voriconazole est recommandée si le voriconazole est administré à la suite du fluconazole.
Phénytoïne *[substrat du CYP2C9 et inducteur puissant du CYP450]* 300 mg une fois par jour 300 mg une fois par jour (administré avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour)*	 Voriconazole C_{max} ↓ 49 % Voriconazole ASCτ ↓ 69 % Phénytoïne C_{max} ↑ 67 % Phénytoïne ASCτ ↑ 81 % Comparativement à 200 mg de Voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↑ 34% Voriconazole ASCτ ↑ 39%	L'administration concomitante de voriconazole et de phénytoïne doit être évitée, sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru. Une surveillance étroite des taux plasmatiques de phénytoïne est recommandée. La phénytoïne peut être administrée simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 5 mg/kg deux fois par jour par voie intraveineuse ou de 200 mg à 400 mg par voie orale deux fois par jour (ou de 100 mg à 200 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg) (voir rubrique 4.2).
Anticoagulants Warfarine (30 mg en dose unique, administré avec 300 mg de voriconazole deux fois par jour) *[substrat du CYP2C9]* Autres coumarines orales (par exemple phenprocoumone, acénocoumarol) *[substrats du CYP2C9 et du CYP3A4]*	 Le temps de prothrombine a été augmenté au maximum d'environ 2 fois. Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des coumarines et donc d'augmenter le temps de prothrombine.	 Une surveillance étroite du temps de prothrombine ou d'autres tests appropriés de l'anticoagulation est recommandée et la posologie des anticoagulants doit être ajustée en conséquence.

Médicament ***[Mécanisme de l'interaction]***	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Benzodiazépines (par exemple, midazolam, triazolam, alprazolam) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des benzodiazépines qui sont métabolisées par le CYP3A4 et d'induire une action sédative prolongée.	Une réduction de la dose des benzodiazépines doit être envisagée.
Immunosuppresseurs *[substrats du CYP3A4]* Sirolimus (dose unique de 2 mg) Ciclosporine (chez des transplantés rénaux stables, recevant un traitement chronique de ciclosporine) Tacrolimus (dose unique de 0,1 mg/kg)	 D'après la publication d'une étude indépendante, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 fois Sirolimus $ASC_{0-\infty}$ ↑ 11 fois Ciclosporine C_{max} ↑ 13 % Ciclosporine $ASC\tau$ ↑ 70 % Tacrolimus C_{max} ↑ 117 % Tacrolimus ASC_t ↑ 221 %	 L'administration concomitante de voriconazole et de sirolimus est **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3). Lorsqu'un traitement par voriconazole est initié chez un patient déjà traité par ciclosporine, il est recommandé de diviser par deux la dose de ciclosporine et de surveiller étroitement les concentrations de ciclosporine. Des concentrations élevées de ciclosporine ont été associées à une néphrotoxicité. Quand le traitement par voriconazole est interrompu, les concentrations de ciclosporine doivent être étroitement surveillées et la dose augmentée si nécessaire. Lorsqu'un traitement par voriconazole est initié chez un patient déjà traité par tacrolimus, il est recommandé de diviser par trois la dose de tacrolimus et de surveiller étroitement les concentrations du tacrolimus. Des concentrations augmentées de tacrolimus ont été associées à une néphrotoxicité. Quand le traitement par voriconazole est interrompu, les concentrations de tacrolimus doivent être étroitement surveillées et la dose augmentée si nécessaire.

Médicament *[Mécanisme de l'interaction]*	**Interaction Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas d'administration concomitante**
Opiacés d'action longue *[substrats du CYP3A4]* Oxycodone (dose unique de 10 mg)	D'après la publication d'une étude indépendante, Oxycodone C_{max} ↑ 1,7 fois Oxycodone $ASC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 fois	Une réduction de la posologie de l'oxycodone et des autres opiacés d'action longue métabolisés par CYP3A4 (par exemple hydrocodone) doit être envisagée. Une surveillance fréquente des effets indésirables associés aux opiacés peut être nécessaire.
Méthadone (32-100 mg une fois par jour) *[substrat du CYP3A4]*	R-méthadone (active) C_{max} ↑ 31 % R-méthadone (active) ASCτ ↑ 47 % S-méthadone C_{max} ↑ 65 % S-méthadone ASCτ ↑ 103 %	Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à l'administration de méthadone, incluant un allongement de l'intervalle QTc, est recommandée. Une réduction de la posologie de la méthadone peut être nécessaire.
Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens (AINS) *[substrats du CYP2C9]* Ibuprofène (dose unique de 400 mg) Diclofénac (dose unique de 50 mg)	S-Ibuprofène C_{max} ↑ 20 % S-Ibuprofène $ASC_{0-\infty}$ ↑ 100 % Diclofénac C_{max} ↑ 114 % Diclofénac $ASC_{0-\infty}$ ↑ 78 %	Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à l'administration des AINS est recommandée. Une réduction de la posologie des AINS peut être nécessaire.
Oméprazole (40 mg une fois par jour)* *[inhibiteur du CYP2C19 ; substrat du CYP2C19 et du CYP3A4]*	Oméprazole C_{max} ↑ 116 % Oméprazole ASCτ ↑ 280 % Voriconazole C_{max} ↑ 15 % Voriconazole ASCτ ↑ 41 % D'autres inhibiteurs de la pompe à protons, substrats du CYP2C19, peuvent également être inhibés par le voriconazole et ce qui peut entraîner des augmentations des concentrations plasmatiques de ces médicaments.	Aucune adaptation de la posologie du voriconazole n'est recommandée. Lorsqu'un traitement par voriconazole est initié chez un patient recevant déjà de l'oméprazole à des doses de 40 mg ou plus, il est recommandé de diviser par deux la dose d'oméprazole.
Contraceptifs oraux * *[substrats du CYP3A4; inhibiteur du CYP2C19]* Noréthisterone/éthinylestradiol (1 mg/0,035 mg une fois par jour)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36 % Ethinylestradiol ASCτ ↑ 61 % Noréthisterone C_{max} ↑ 15 % Noréthisterone ASCτ ↑ 53 % Voriconazole C_{max} ↑ 14 % Voriconazole ASCτ ↑ 46 %	Une surveillance des effets indésirables liés à l'administration des contraceptifs oraux, en plus de ceux associés au voriconazole, est recommandée.

Médicament ***[Mécanisme de l'interaction]***	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Opiacés d'action rapide *[substrats du CYP3A4]* Alfentanil (dose unique de 20 µg/kg, administré avec de la naloxone) Fentanyl (dose unique de 5 µg/kg)	 D'après la publication d'une étude indépendante, Alfentanil $ASC_{0-\infty}$ ↑ 6 fois D'après la publication d'une étude indépendante, Fentanyl $ASC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 fois	Une réduction de la posologie d'alfentanil, de fentanyl et d'autres opiacés d'action rapide, de structure similaire à l'alfentanil et métabolisés par le CYP3A4 (p.ex. sufentanil) doit être envisagée. Une surveillance prolongée et fréquente de l'apparition de dépression respiratoire et d'autres effets indésirables associés aux opiacés est recommandée.
Statines (p.ex. lovastatine) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des statines qui sont métabolisées par le CYP3A4 et qui pourraient entraîner une rhabdomyolyse.	Une réduction de la posologie des statines doit être envisagée.
Sulfonylurées (p.ex. tolbutamide, glipizide, glyburide) *[substrats du CYP2C9]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des sulfonylurées et donc de provoquer une hypoglycémie.	Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. Une réduction de la posologie des sulfonylurées doit être envisagée.
Alcaloïdes de la pervenche (p.ex., vincristine et vinblastine) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des alcaloïdes de la pervenche et provoquer une neurotoxicité.	Une réduction de la posologie des alcaloïdes de la pervenche doit être envisagée.
Autres inhibiteurs de la protéase du VIH (p.ex., saquinavir, amprenavir et nelfinavir)* *[substrats et inhibiteurs du CYP3A4]*	N'a pas été cliniquement étudié. Des études *in vitro* ont montré que le voriconazole pouvait inhiber le métabolisme des inhibiteurs de la protéase du VIH et que le métabolisme du voriconazole pouvait être inhibé par les inhibiteurs de la protéase du VIH.	Une surveillance étroite des signes de toxicité médicamenteuse et/ou de perte d'efficacité et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (p.ex. delavirdine, névirapine)* *[substrats du CYP3A4 ; inducteurs ou inhibiteurs du CYP450]*	N'a pas été cliniquement étudié. Des études *in vitro* ont montré que le métabolisme du voriconazole pouvait être inhibé par les INNTI et que le voriconazole pouvait inhiber le métabolisme des INNTI. Les résultats de l'effet de l'éfavirenz sur le voriconazole suggèrent que le métabolisme du voriconazole pourrait être induit par les INNTI.	Une surveillance étroite des signes de toxicité médicamenteuse et/ou de perte d'efficacité et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires.

Médicament *[Mécanisme de l'interaction]*	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Cimétidine (400 mg deux fois par jour) *[inhibiteur non spécifique du CYP450 et augmente le pH gastrique]*	Voriconazole C_{max} ↑ 18 % Voriconazole ASCτ ↑ 23 %	Aucune adaptation posologique
Digoxine (0,25 mg une fois par jour) *[substrat de la glycoprotéine P]*	Digoxine C_{max} ↔ Digoxine ASCτ ↔	Aucune adaptation posologique
Indinavir (800 mg trois fois par jour) *[inhibiteur et substrat du CYP3A4]*	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir ASCτ ↔ Voriconazole C_{max} ↔ Voriconazole ASCτ ↔	Aucune adaptation posologique
Antibiotiques du groupe des macrolides Erythromycine (1 g deux fois par jour) *[inhibiteur du CYP3A4]* Azithromycine (500 mg une fois par jour)	Voriconazole C_{max} et ASCτ ↔ Voriconazole C_{max} et ASCτ ↔ L'effet du voriconazole sur l'érythromycine ou l'azithromycine n'est pas connu.	Aucune adaptation posologique
Acide mycophénolique (dose unique de 1 g) *[substrat de l'UDP-glucuronyl transférase]*	Acide mycophénolique C_{max} ↔ Acide mycophénolique ASC_t ↔	Aucune adaptation posologique
Prednisolone (dose unique de 60 mg) *[substrat du CYP3A4]*	Prednisolone C_{max} ↑ 11 % Prednisolone $ASC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Aucune adaptation posologique
Ranitidine (150 mg deux fois par jour) *[augmente le pH gastrique]*	Voriconazole C_{max} et ASCτ ↔	Aucune adaptation posologique

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données pertinentes disponibles sur l'utilisation de VFEND chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

VFEND ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si les bénéfices escomptés pour la mère sont clairement supérieurs aux risques encourus par le fœtus.

Femmes en âge de procréer
Les femmes en âge de procréer doivent obligatoirement utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Allaitement
L'excrétion du voriconazole dans le lait maternel n'a pas été étudiée. L'allaitement doit être interrompu dès le début du traitement par VFEND.

Fécondité
Dans une étude menée chez l'animal, aucune altération de la fertilité n'a été montrée chez les rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

VFEND a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il peut provoquer des modifications transitoires et réversibles de la vision, notamment une vision trouble, une acuité visuelle altérée/améliorée et/ou une photophobie. Les patients doivent donc éviter toute activité potentiellement dangereuse, telle que la conduite d'un véhicule ou la manipulation de machines, lorsqu'ils présentent ces symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Le profil de sécurité du voriconazole est fondé sur une banque de données globale incluant plus de 2000 sujets (dont 1655 patients inclus dans des essais cliniques et 279 dans des essais sur la prophylaxie). Il s'agit d'une population hétérogène, avec des patients présentant des hémopathies malignes, des patients infectés par le VIH et présentant des candidoses œsophagiennes et des infections fongiques réfractaires, des patients non neutropéniques avec candidémie ou aspergillose et des volontaires sains. Chez sept cent cinq (705) patients, la durée de traitement a dépassé 12 semaines dont 164 ont reçu du voriconazole pendant plus de 6 mois.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des troubles de la vision, une pyrexie, un rash, des vomissements, des nausées, des diarrhées, des maux de tête, un œdème périphérique, des anomalies des tests de la fonction hépatique, une détresse respiratoire et des douleurs abdominales.

Ces effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée lors de l'analyse des données de sécurité d'emploi en fonction de l'âge, la race ou le sexe.

Tableau des effets indésirables
Comme la plupart des études a été réalisée en ouvert, le tableau ci-dessous reprend tous les effets indésirables ayant un lien de causalité possible, par classe d'organes et par fréquence.

Les catégories de fréquence sont exprimées comme suit : Très fréquent (≥ 1/10) ; Fréquent (≥ 1/100 et < 1/10) ; Peu fréquent (≥ 1/1000 et < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 et < 1/1000) et très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables rapportés chez des sujets traités par le voriconazole :

Classe organe	**Effets indésirables**
Infections et Infestations	
Fréquent	Gastro-entérite, sinusite, gingivite
Peu fréquent	Colite pseudomembraneuse, lymphangite, péritonite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	
Fréquence indéterminée	Carcinome épidermoïde cutané*

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Agranulocytose, pancytopénie, thrombocytopénie, anémie
Peu fréquent	Coagulation intravasculaire disséminée, défaillance de la moëlle osseuse, leucopénie, lymphadénopathie, éosinophilie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Peu fréquent	Réaction anaphylactoïde
Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Insuffisance cortico-surrénalienne, hypothyroïdie
Rare	Hyperthyroïdie
Affections du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Œdème périphérique
Fréquent	Hypoglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, hallucinations, anxiété, insomnie, agitation, état confusionnel
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Convulsion, tremblements, paresthésie, hypertonie, somnolence, syncope, étourdissements
Peu fréquent	Œdème cérébral, encéphalopathie, syndrome extrapyramidal, neuropathie périphérique, ataxie, hypoesthésie, dysgueusie, nystagmus
Rare	Encéphalopathie hépatique, syndrome de Guillain-Barré
Affections oculaires	
Très fréquent	Atteintes visuelles (incluant vision trouble [voir rubrique 4.4], chromatopsie et photophobie)
Fréquent	Hémorragie rétinienne
Peu fréquent	Crise oculogyre, œdème papillaire (voir rubrique 4.4), neuropathie optique (incluant névrite optique, voir rubrique 4.4), sclérite, blépharite, diplopie
Rare	Atrophie optique, opacité cornéenne
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Hypoacousie, vertiges, acouphènes
Affections cardiaques	
Fréquent	Arythmie supraventriculaire, tachycardie, bradycardie
Peu fréquent	Fibrillation ventriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachycardie supraventriculaire, tachycardie ventriculaire
Rare	Torsades de pointes, bloc auriculo-ventriculaire complet, bloc de branche, rythme nodal

Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, phlébite
Peu fréquent	Thrombophlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Détresse respiratoire
Fréquent	Syndrome de détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée
Fréquent	Dyspepsie, constipation, chéilite
Peu fréquent	Pancréatite, duodénite, glossite, oedème de la langue
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Anomalies des tests de la fonction hépatique (y compris taux d'ASAT, d'ALAT, de phosphatase alcaline, de gamma-glutamyl transpeptidase [GGT], de lactate déshydrogénase [LDH], de bilirubine)
Fréquent	Ictère, ictère cholestatique, hépatite
Peu fréquent	Insuffisance hépatique, hépatomégalie, cholécystite, cholélithiase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash
Fréquent	Dermatite exfoliative, éruption maculo-papuleuse, prurit, alopécie, érythème
Peu fréquent	Syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, angio-œdème, psoriasis, urticaire, dermatite allergique, phototoxicité, éruption maculaire, éruption papuleuse, purpura, eczéma
Rare	Pseudo-porphyrie, érythème pigmenté fixe
Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux cutané*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Dorsalgie
Peu fréquent	Arthrite
Fréquence indéterminée	Périostite*
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Insuffisance rénale aiguë, hématurie
Peu fréquent	Nécrose tubulaire rénale, protéinurie, néphrite,

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Pyrexie
Fréquent	Douleurs thoraciques, œdème facial, asthénie, syndrome pseudogrippal, frissons
Peu fréquent	Réaction au site d'injection
Investigations	
Fréquent	Augmentation de la créatinine sérique
Peu fréquent	Allongement de l'intervalle QTc , augmentation de l'urée sérique, augmentation du taux de cholestérol

* Effets indésirables rapportés lors de l'utilisation après commercialisation

Description de certains effets indésirables

Troubles visuels
Dans les essais cliniques, les atteintes visuelles survenues avec le voriconazole ont été très fréquentes. Dans les études thérapeutiques, les troubles visuels liés au voriconazole ont été très fréquents. Dans ces études aussi bien pour un traitement court terme que long terme, environ 21 % des sujets ont présenté une perception visuelle soit altérée soit renforcée, une vision trouble, des changements de la perception des couleurs ou une photophobie. Ces troubles visuels étaient transitoires et totalement réversibles, la majorité d'entre eux ayant disparu spontanément en 60 minutes et aucun effet visuel cliniquement significatif n'a été observé. Il a semblé que ces effets s'atténuaient en cas d'administration répétée de voriconazole. Les troubles visuels étaient généralement d'intensité légère; ils n'ont que rarement entraîné un arrêt du traitement et n'étaient pas associés à des séquelles à long terme. Les troubles visuels peuvent être dus à des concentrations plasmatiques et / ou à des doses plus élevées.

Le mode d'action est inconnu, bien que le site d'action se trouve vraisemblablement dans la rétine. Au cours d'une étude chez des volontaires sains portant sur l'effet du voriconazole sur la fonction rétinienne, le voriconazole a entraîné une diminution de l'amplitude de l'onde de l'électrorétinogramme (ERG). L'ERG mesure les courants électriques dans la rétine. Les modifications de l'ERG n'ont pas progressé pendant les 29 jours de traitement et ont été complètement réversibles à l'arrêt du voriconazole.

Des cas d'effets indésirables visuels prolongés ont été rapportés lors de l'utilisation après commercialisation (voir rubrique 4.4).

Réactions dermatologiques
Les réactions dermatologiques étaient fréquentes chez les patients traités par voriconazole dans les essais cliniques. Toutefois, ces patients souffraient d'affections sous-jacentes graves et recevaient de nombreux médicaments simultanément. La plupart de ces éruptions étaient d'intensité légère à modérée. Dans de rares cas, des réactions cutanées graves ont été observées sous VFEND, y compris syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et érythème polymorphe.

Le patient qui développe une éruption cutanée doit être étroitement surveillé ; le traitement par VFEND doit être interrompu si les lésions progressent. Des réactions de photosensibilité ont été signalées, en particulier lors des traitements prolongés (voir rubrique 4.4).

Des cas de carcinomes épidermoïdes cutanés ont été rapportés chez les patients traités par VFEND au long cours ; le mécanisme n'a pas été établi (voir rubrique 4.4).

Tests de la fonction hépatique
Au cours du programme clinique de voriconazole, l'incidence globale des anomalies cliniquement significatives portant sur les transaminases était de 13,5 % (258/1918) des sujets traités par voriconazole. Les anomalies des tests de la fonction hépatique peuvent être dues à des concentrations plasmatiques et / ou à des doses plus élevées. La majorité de ces tests anormaux a été résolue au cours

du traitement soit sans adaptation posologique, soit après adaptation posologique ou après arrêt du traitement.

Dans des cas peu fréquents, chez des patients présentant d'autres affections sous-jacentes sévères, le voriconazole a été impliqué dans des cas de toxicité hépatique sévère, y compris des cas d'ictère, de rares cas d'hépatite et d'insuffisance hépatique ayant entraîné la mort (voir rubrique 4.4).

Réactions liées à la perfusion
Lors de la perfusion de voriconazole par voie intraveineuse chez des sujets sains, ont été observées, des réactions de type anaphylactoïde incluant flush, fièvre, sueurs, tachycardie, oppression thoracique, dyspnée, évanouissement, nausée, prurit et rash. Les symptômes sont apparus dès la mise en place de la perfusion (voir rubrique 4.4).

Prophylaxie
Dans une étude multicentrique, comparative menée en ouvert, comparant le voriconazole à l'itraconazole dans la prophylaxie primaire chez des adultes et des adolescents receveurs d'une GCSH allogénique sans antécédents d'IFI prouvée ou probable, l'arrêt definitif du voriconazole du fait de la survenue d'EI a été rapporté chez 39,3 % des sujets, contre 39,6 % dans le bras traité par itraconazole. Les EI hépatiques apparus sous traitement ont conduit à l'arrêt definitif du médicament de l'étude chez 50 sujets (21,4 %) traités par voriconazole et chez 18 sujets (7,1 %) traités par itraconazole.

Population pédiatrique
La sécurité du voriconazole a été étudiée chez 285 enfants âgés de 2 à moins de 12 ans qui ont été traités avec le voriconazole dans le cadre d'études pharmacocinétiques (127 enfants) et de programmes d'usage compassionnel (158 enfants). Le profil des effets indésirables de ces 285 enfants était similaire à celui des adultes.Les données obtenues depuis la commercialisation suggèrent que les réactions cutanées (particulièrement les érythèmes) pourraient être plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes. Chez 22 patients âgés de moins de 2 ans ayant reçu du voriconazole dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel, les effets indésirables suivants (pour lesquels une relation avec le voriconazole ne pouvait être exclue) ont été rapportés : réaction de photosensibilité (1), arythmie (1), pancréatite (1), augmentation de la bilirubine sanguine (1), élévation des enzymes hépatiques (1), rash (1) et œdème papillaire (1).

Depuis la commercialisation, des cas de pancréatite ont été rapportés chez des enfants.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Au cours des études cliniques, 3 cas de surdosage accidentel se sont produits, tous chez des enfants, qui ont reçu des doses allant jusqu'à 5 fois la dose recommandée de voriconazole par voie intraveineuse. Un seul cas de photophobie d'une durée de 10 minutes a été signalé.

Il n'existe pas d'antidote connu pour le voriconazole.

Le voriconazole est hémodialysé à une clairance de 121 ml/min. Le véhicule intraveineux, la SBECD, est hémodialysé à une clairance de 55 ml/min. En cas de surdosage, l'hémodialyse peut aider à éliminer le voriconazole et la SBECD de l'organisme.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antifongiques systémiques ; dérivés triazolés, code ATC : J02AC03

Mode d'action
Le voriconazole est un antifongique triazolé. Le mode d'action principal du voriconazole est l'inhibition de la déméthylation du 14 alpha-lanostérol médiée par le cytochrome P450 fongique, phase essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol fongique. L'accumulation de 14 alpha-méthyl stérol est corrélée à la perte conséquente d'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique et peut être responsable de l'activité antifongique du voriconazole. Le voriconazole a montré une plus grande sélectivité pour les enzymes du cytochrome P450 fongiques que pour les autres systèmes enzymatiques du cytochrome P450 mammifères.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique
Dans 10 essais cliniques, la médiane des concentrations plasmatiques moyennes et maximales chez les sujets pris individuellement était respectivement de 2425 ng/ml (écart interquartile : 1193 à 4380 ng/ml) et de 3742 ng/ml (écart interquartile : 2027 à 6302 ng/ml). Aucune relation positive n'a été observée entre les concentrations plasmatiques moyennes, maximales ou minimales du voriconazole et son efficacité dans les essais cliniques et cette relation n'a pas été étudiée dans les études sur la prophylaxie.

Les analyses pharmacocinétique/pharmacodynamique des données issues des essais cliniques ont permis d'établir une relation positive entre les concentrations plasmatiques de voriconazole et les anomalies des tests de la fonction hépatique ainsi que les troubles visuels. Les adaptations de la posologie n'ont pas été étudiées dans les études sur la prophylaxie.

Efficacité clinique et sécurité
In vitro, le voriconazole présente une activité antifongique à large spectre et son activité est puissante contre les espèces de *Candida* (y compris *C. krusei* résistant au fluconazole, et les souches résistantes de *C. glabrata* et *C. albicans*) ; il a une activité fongicide contre toutes les espèces d'*Aspergillus* testées. En outre, le voriconazole a une activité fongicide *in vitro* contre les champignons pathogènes émergents, y compris *Scedosporium* et *Fusarium*, qui ne sont que partiellement sensibles aux antifongiques existants.

L'efficacité clinique du voriconazole (définie comme une réponse partielle ou complète) a été démontrée sur *Aspergillus* spp., y compris *A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger* et *A. nidulans ; Candida* spp., y compris *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis* ; et un nombre limité de *C. dubliniensis, C. inconspicua* et *C. guillermondii, Scedosporium* spp., y compris *S. apiospermum*, *S. prolificans* ; et *Fusarium* spp.

Les autres infections fongiques traitées (souvent avec une réponse partielle ou complète, voir ci-dessous le paragraphe Expérience Clinique) ont inclus des cas isolés d'infections à *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis, Blastoschizomyces capitatus, Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserohilum rostratum, Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus, Penicillium* spp. y compris *P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis* et *Trichosporon* spp., y compris les infections à *T. beigelii*.

In vitro, l'activité du voriconazole a été mise en évidence sur des isolats d'*Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladiophialophora* spp. et *Histoplasma capsulatum*. La plupart des souches étaient inhibées à des concentrations de voriconazole de l'ordre de 0,05 à 2 µg/ml.

Une activité *in vitro* a été mise en évidence contre les pathogènes suivants, mais la signification clinique de ces résultats est inconnue : *Curvularia* spp., et *Sporothrix* spp.

Valeurs critiques
Des échantillons doivent être obtenus pour culture fongique et d'autres tests de laboratoire appropriés (sérologie, histopathologie), avant de débuter le traitement afin d'isoler et d'identifier les micro-organismes responsables. Le traitement peut commencer avant que les résultats des cultures et des tests de laboratoire soient connus. Toutefois, dès que ces résultats sont disponibles, le traitement anti-infectieux doit être modifié en conséquence si nécessaire.

Les espèces les plus fréquemment responsables d'infections chez l'homme sont *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata* et *C. krusei*, toutes présentant habituellement des concentrations minimales inhibitrices (CMI) au voriconazole inférieures à 1 mg/L.

Cependant, l'activité *in vitro* du voriconazole sur les espèces de *Candida* n'est pas uniforme. Pour *C.glabrata* particulièrement, les CMI au voriconazole sont proportionnellement plus élevées pour les isolats résistants au fluconazole que pour les isolats sensibles au fluconazole. Il est donc fortement recommandé d'identifier l'espèce de *Candida*. Si un test de sensibilité à l'antifongique est disponible, les résultats des CMI peuvent être interprétés en utilisant les valeurs critiques établies par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Valeurs critiques EUCAST

Espèces de Candida	**CMI critiques (mg/L)**	
	≤S (Sensible)	**>R (Résistant)**
Candida albicans[1]	0.125	0.125
Candida tropicalis[1]	0.125	0.125
Candida parapsilosis[1]	0.125	0.125
Candida glabrata[2]	Données insuffisantes	
Candida krusei[3]	Données insuffisantes	
autres Candida spp.[4]	Données insuffisantes	

[1] Les souches avec des valeurs de CMI au dessus de la valeur critique de sensibilité (S) sont rares, ou non encore reportées. L'identification et les tests de sensibilité microbiologique sur de telles souches doivent être répétés et si le résultat est confirmé la souche doit être envoyée à un laboratoire de référence.
[2] Dans les études cliniques, la réponse au voriconazole chez les patients présentant des infections à *C. glabrata* était inférieure de 21% par rapport aux infections à *C. albicans, C. parapsilosis and C. tropicalis.* Des données *in vitro* ont montré une légère augmentation de la résistance de *C. glabrata* au voriconazole.
[3] Dans les études cliniques, la réponse au voriconazole dans les infections à *C. krusei* était similaire à *C. albicans, C. parapsilosis* et *C. tropicalis.* Toutefois, comme il n'y avait que 9 cas disponibles pour l'analyse EUCAST, il n'existe pas de données suffisantes permettant de définir des valeurs critiques pour *C. krusei*.
[4] l'EUCAST n'a pas défini de valeurs critiques au voriconazole pour les espèces non identifiées.

Expérience clinique
Dans cette rubrique, le succès clinique est défini par une réponse complète ou partielle.

Infections à *Aspergillus* - efficacité chez les patients présentant une infection à *Aspergillus* et à pronostic défavorable
Le voriconazole présente une activité fongicide *in vitro* contre *Aspergillus* spp. L'efficacité du voriconazole et son bénéfice en terme de survie comparés à l'amphotéricine B conventionnelle dans le traitement de première intention de l'aspergillose invasive aiguë ont été démontrés dans une étude ouverte, randomisée, multicentrique chez 277 patients immunodéprimés traités pendant 12 semaines.

Le voriconazole était administré par voie intraveineuse avec une dose de charge de 6 mg/kg toutes les 12 heures pendant les premières 24 heures suivie par une dose d'entretien de 4 mg/kg toutes les 12 heures pendant un minimum de 7 jours. Le relais par la forme orale pouvait alors se faire avec une dose de 200 mg toutes les 12 heures. La durée médiane du traitement par voriconazole IV était

de 10 jours (écart : 2-85 jours). Après le traitement par voriconazole IV, la durée médiane de traitement par voriconazole par voie orale était de 76 jours (écart : 2-232 jours).

Une réponse globale satisfaisante (résolution partielle ou complète de toute la symptomatologie associée et de toutes les anomalies radiographiques et bronchoscopiques présentes à l'inclusion) a été observée chez 53 % des patients recevant le voriconazole versus 31 % des patients recevant le comparateur. Le taux de survie à 84 jours sous voriconazole était plus élevé de manière statistiquement significative par rapport au comparateur, et un bénéfice cliniquement et statistiquement significatif a été observé en faveur du voriconazole à la fois pour le temps de survie et le délai avant l'arrêt du traitement dû à la toxicité.

Cette étude a confirmé les observations d'une étude prospective antérieure où une issue positive chez des sujets présentant des facteurs de risque de pronostic défavorable, y compris réaction du greffon contre l'hôte et, en particulier, infections cérébrales (généralement associées à une mortalité d'environ 100 %).

Les études incluaient les aspergilloses cérébrales, sinusales, pulmonaires et disséminées chez des patients ayant subi une greffe de moelle osseuse ou d'organes, souffrant d'hémopathies malignes, de cancer ou du SIDA.

Candidémies chez les patients non neutropéniques
L'efficacité du voriconazole comparé au schéma amphotéricine B suivie de fluconazole dans le traitement des candidémies a été démontrée au cours d'une étude comparative en ouvert. Trois cent soixante-dix patients non neutropéniques (âgés de plus de 12 ans) présentant une candidémie documentée ont été inclus dans l'étude, parmi lesquels 248 traités par voriconazole. Neuf sujets inclus dans le groupe voriconazole et 5 inclus dans le groupe amphotéricine B suivie de fluconazole présentaient également une infection fongique profonde documentée. Les patients insuffisants rénaux ont été exclus de l'étude. La durée médiane de traitement a été de 15 jours dans les deux bras de traitement. Dans l'analyse principale, la réponse favorable évaluée en aveugle, par un comité indépendant (Data Review Committee) était définie comme étant la résolution ou l'amélioration de tous les signes et symptômes cliniques de l'infection avec éradication de *Candida* du sang et des sites profonds infectés, 12 semaines après la fin du traitement. Les patients pour lesquels aucune évaluation n'a été faite 12 semaines après la fin du traitement ont été considérés comme des échecs. Dans cette analyse, une réponse favorable a été observée chez 41 % des patients inclus dans les deux bras de traitement.

Dans une analyse secondaire, pour laquelle ont été utilisées les évaluations réalisées par le comité indépendant-au dernier temps d'évaluation (fin du traitement, 2, 6, ou 12 semaines après la fin du traitement), le voriconazole et le schéma amphotéricine B suivie de fluconazole ont montré des taux de réponse favorable de 65 % et 71 %, respectivement.

Les évaluations des réponses favorables réalisées par l'investigateur à chacun de ces temps d'évaluation sont indiquées dans le tableau suivant.

Temps d'évaluation	***Voriconazole* (N = 248)**	***Amphotéricine B→ fluconazole* (N = 122)**
En fin du traitement	178 (72 %)	88 (72 %)
2 semaines après la fin du traitement	125 (50 %)	62 (51 %)
6 semaines après la fin du traitement	104 (42 %)	55 (45 %)
12 semaines après la fin du traitement	104 (42 %)	51 (42 %)

Infections réfractaires graves à *Candida* :
L'étude incluait 55 patients atteints d'infections systémiques réfractaires graves à *Candida* (incluant candidémie, candidose disséminée et autre candidose invasive) pour lesquelles un traitement

antifongique antérieur, en particulier le fluconazole, s'était révélé inefficace. Une réponse favorable a été observée chez 24 patients (15 réponses complètes, 9 réponses partielles). Chez les espèces non *albicans* résistantes au fluconazole, une réponse positive a été obtenue dans 3/3 descas d'infections à *C. krusei* (réponses complètes) et dans 6/8 des cas d'infections à *C. glabrata* (5 réponses complètes, 1 réponse partielle). Des données limitées de sensibilité étayent les données d'efficacité clinique.

Infections à *Scedosporium* et *Fusarium*
Le voriconazole est efficace contre les champignons pathogènes rares suivants :

Scedosporium spp. : une réponse positive au traitement sous voriconazole a été observée chez 16 patients sur 28 (6 réponses complètes, 10 partielles) présentant une infection à *S. apiospermum* et chez 2 patients sur 7 (2 réponses partielles) présentant une infection à *S. prolificans*. En outre, une réponse positive a été signalée chez 1 patient sur 3 présentant des infections dues à plus d'un organisme y compris *Scedosporium* spp.

Fusarium spp. : 7 patients sur 17 (3 réponses complètes, 4 partielles) ont été traités avec succès par voriconazole. Parmi ces 7 patients, 3 présentaient une infection oculaire, 1 une infection sinusale et 3 une infection disséminée. Quatre autres patients présentant une fusariose avaient une infection causée par plusieurs micro-organismes. Chez 2 d'entre eux, le traitement a permis une issue favorable.

La plupart des patients traités par voriconazole contre les infections rares décrites ci-dessus s'étaient montrés intolérants ou réfractaires au traitement antifongique antérieur.

Prophylaxie primaire des Infections Fongiques Invasives – Efficacité chez les receveurs d'une GCSH sans antécédents d'IFI probable ou prouvée
Le voriconazole a été comparé à l'itraconazole en prophylaxie primaire dans une étude multicentrique, comparative menée en ouvert et portant sur des adultes et des adolescents receveurs d'une GCSH allogénique sans antécédents d'IFI prouvée ou probable. Le Succès était défini comme la capacité à poursuivre la prophylaxie par le médicament de l'étude pendant 100 jours après la GCSH (sans interruption de plus de 14 jours) et la survie sans IFI prouvée ou probable pendant 180 jours après la GCSH. Le groupe en intention de traiter modifiée (ITTm) incluait 465 receveurs d'une GCSH allogénique, dont 45 % de patients présentant une LAM. Sur l'ensemble des patients, 58 % avaient reçu un conditionnement myéloablatif. La prophylaxie par le médicament de l'étude a été démarrée immédiatement après la GCSH : 224 patients ont reçu du voriconazole et 241 de l'itraconazole. La durée médiane de la prophylaxie par le médicament de l'étude était de 96 jours pour le voriconazole et de 68 jours pour l'itraconazole dans le groupe ITTm.

Les taux de réussite et les critères secondaires sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Critères de l'étude	**Voriconazole N = 224**	**Itraconazole N = 241**	**Différence de proportions et intervalle de confiance (IC) à 95 %**	**Valeur p**
Succès à 180 jours*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0,0002**
Succès à 100 jours	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %)**	0,0006**
Prophylaxie par le médicament à l'étude pendant au moins 100 jours	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Survie à 180 jours	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0,9107
IFI prouvée ou probable développée jusqu'au jour 180	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
IFI prouvée ou probable développée jusqu'au jour 100	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0,4589
IFI prouvée ou probable	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

développée pendant le traitement avec le médicament à l'étude				

* Critère principal de l'étude
** Différence de proportions, IC à 95 % et valeurs p obtenues après ajustement pour la randomisation

Les taux d'IFI apparues jusqu'au Jour 180 et le critère principal de l'étude, c'est-à-dire le Succès de la prophylaxie à 180 jours, pour les patients présentant une LAM ou sous conditionnement myéloablatif, respectivement, sont présentés dans le tableau ci-dessous :

LAM

Critères de l'étude	Voriconazole (N = 98)	Itraconazole (N = 109)	Différence de proportions et intervalle de confiance (IC) à 95 %
Taux d'IFI apparues – Jour 180	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %, 2,4 %) **
Succès à180 jours*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %, 27,7 %)***

* Critère principal de l'étude
** Avec une marge de 5 %, la non-infériorité est démontrée
***Différence de proportions, IC à 95 % obtenus après ajustement pour la randomisation

Conditionnement myéloablatif

Critères de l'étude	Voriconazole (N = 125)	Itraconazole (N = 143)	Différence de proportions et intervalle de confiance (IC) à 95 %
Taux d'IFI apparues –Jour 180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5 % (-3,7 %, 2,7 %) **
Succès à 180 jours*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1 % (8,5 %, 31,7 %)***

* Critère principal de l'étude
** Avec une marge de 5 %, la non-infériorité est démontrée
*** Différence de proportions, IC à 95 % obtenus après ajustement pour la randomisation

Prophylaxie secondaire des IFI – Efficacité chez les receveurs d'une GCSH avec antécédents d'IFI probable ou prouvée
Le voriconazole a été évalué dans la prophylaxie secondaire au cours d' une étude multicentrique, non comparative menée en ouvert et portant sur des adultes receveurs d'une GCSH allogénique avec antécédents d'IFI prouvée ouprobable . Le critère principal de l'étude était le taux de survenue d'IFI prouvée ou probable pendant la première année après la GCSH. Le groupe ITTm incluait 40 patients avec antécédents d'IFI, dont 31 ayant présenté une aspergillose, 5 une candidose et 4 une autre IFI. La durée médiane de la prophylaxie par le médicament de l'étude était de 95,5 jours dans le groupe ITTm.

Des IFI prouvée ou probable se sont développées chez 7,5 % (3/40) des patients pendant la première année après la GCSH incluant une candidémie, une scédosporiose (les deux étant des rechutes d'une précédente IFI) et une zygomycose. Le taux de survie était de 80,0 % (32/40) au jour 180 et de 70,0 % (28/40) à un an.

Durée du traitement
Dans les essais cliniques, 705 patients ont reçu du voriconazole pendant plus de 12 semaines ; 164 patients ont reçu du voriconazole pendant plus de 6 mois.

Population pédiatrique
Soixante et un enfants âgés de 9 mois à 15 ans présentant une infection fongique invasive avérée ou probable ont été traités par voriconazole. Cette population incluait 34 patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans et 20 patients âgés de 12 à 15 ans.

La majorité (57/61) n'avait pas répondu aux traitements antifongiques administrés antérieurement. Les essais cliniques incluaient 5 patients âgés de 12 à 15 ans, les autres patients ont reçu du voriconazole dans le cadre d'un usage compassionnel. Les maladies sous-jacentes de ces patients comprenaient des hémopathies malignes (27 patients) et la granulomatose familiale chronique (14 patients). L'infection fongique la plus fréquemment traitée était l'aspergillose (43/61 ; 70 %).

Etudes cliniques portant sur l'intervalle QTc
Une étude en cross-over, contrôlée contre placebo, randomisée, à dose unique, destinée à évaluer l'effet sur l'intervalle QTc, a été conduite chez des volontaires sains avec trois doses orales de voriconazole et de kétoconazole. Les allongements maximaux moyens du QTc, à partir de la valeur basale, ajustés par rapport au placebo, après 800, 1200 et 1600 mg de voriconazole ont été respectivement de 5.1, 4.8, 8.2 msec et de 7.0 msec après 800 mg de kétoconazole. Aucun patient, quel que soit le groupe, n'a eu d'allongement du QTc ≥ 60 msec par rapport à la valeur basale et aucun patient n'a présenté d'intervalle dépassant la valeur seuil de 500 msec pouvant être cliniquement significative.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques pharmacocinétiques générales
Le profil pharmacocinétique du voriconazole a été établi chez des sujets sains, dans des populations particulières ainsi que dans des populations de malades. Après administration orale de 200 ou 300 mg deux fois par jour pendant 14 jours chez des patients à risque d'aspergillose (principalement des patients présentant des néoplasmes malins des tissus lymphatiques ou hématopoïétiques), les caractéristiques pharmacocinétiques du médicament (absorption rapide et constante, accumulation et évolution non linéaire) correspondent à celles observées chez des sujets sains.

Le voriconazole a un profil pharmacocinétique non linéaire dû à une saturation de son métabolisme. L'exposition augmente de façon plus que proportionnelle à la dose. Il est estimé qu'en moyenne, une augmentation de la posologie orale de 200 mg 2 fois par jour à 300 mg 2 fois par jour multiplie l'exposition (ASC_τ) par 2,5. La dose d'entretien de 200 mg par voie orale (ou 100 mg pour les patients de moins de 40 kg) équivaut à une exposition à une dose de 3 mg/kg de voriconazole IV. Une dose d'entretien de 300 mg par voie orale (ou 150 mg pour les patients de moins de 40 kg) équivaut à une exposition à une dose de 4 mg/kg de voriconazole IV. Après administration des doses de charge recommandées par voie intraveineuse ou orale, des concentrations plasmatiques proches de l'état d'équilibre sont atteintes dans les premières 24 heures suivant la prise. Sans la dose de charge, le voriconazole s'accumule après administrations répétées deux fois par jour ; des taux plasmatiques à l'état d'équilibre sont obtenus au Jour 6 chez la plupart des patients.

Absorption
Le voriconazole est absorbé rapidement et presque complètement après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) étant atteintes 1 à 2 heures après la prise. La biodisponibilité absolue du voriconazole après administration orale est d'environ 96 %. La prise simultanée de voriconazole en doses multiples et d'un repas riche en graisses réduit la C_{max} et l'ASC_τ de 34 et 24 % respectivement.
L'absorption du voriconazole n'est pas influencée par les changements du pH gastrique.

Distribution
Le volume de distribution à l'état d'équilibre du voriconazole est d'environ 4,6 l/kg, ce qui suggère une distribution importante dans les tissus. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 58 %.

Au cours d'un programme compassionnel, les échantillons de liquide céphalorachidien de huit patients ont montré des concentrations détectables de voriconazole chez tous ces patients.

Biotransformation
Des études *in vitro* ont montré que le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes du cytochrome hépatique P450, CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4.

La variabilité inter-individuelle du profil pharmacocinétique du voriconazole est importante.

Des études *in vivo* ont montré que le CYP2C19 joue un rôle significatif dans le métabolisme du voriconazole. Cette enzyme est caractérisée par son polymorphisme génétique. Par exemple, 15 à 20% des populations asiatiques sont à même d'être des métaboliseurs lents. Dans les populations caucasiennes et noires, la prévalence des métaboliseurs lents est de 3 à 5 %. Les études menées chez des sujets sains issus des populations caucasiennes et japonaises ont montré que les métaboliseurs lents ont, en moyenne, une exposition (ASCτ) au voriconazole quatre fois supérieure à celle de leurs équivalents homozygotes métaboliseurs rapides. Les métaboliseurs rapides hétérozygotes ont une exposition au voriconazole en moyenne deux fois plus élevée que leurs équivalents homozygotes.

Le métabolite principal du voriconazole est le N-oxyde, qui représente 72 % des métabolites radio-marqués circulant dans le plasma. Ce métabolite a une activité antifongique minime, il ne contribue pas à l'efficacité globale du voriconazole.

Élimination
Le voriconazole est éliminé par métabolisation hépatique ; moins de 2 % de la dose étant excrétée sous forme inchangée dans les urines.

Après administration d'une dose radio-marquée de voriconazole, environ 80 % de la radioactivité est retrouvée dans l'urine en cas d'administrations intraveineuses répétées, et environ 83 % en cas d'administrations orales répétées. La plus grande partie (>94 %) de la radioactivité totale est excrétée dans les premières 96 heures suivant l'administration, qu'elle soit orale ou intraveineuse.

La demi-vie d'élimination terminale du voriconazole dépend de la dose administrée et est d'environ 6 heures pour une dose de 200 mg (voie orale). Le profil pharmacocinétique étant non linéaire, la demi-vie d'élimination ne permet pas de prévoir l'accumulation ou l'élimination du voriconazole.

Pharmacocinétique dans des groupes de patients particuliers

Sexe
Dans une étude à administrations répétées par voie orale, la C_{max} et l'ASC_{τ} de femmes jeunes et saines étaient respectivement de 83 % et 113 % supérieures aux valeurs observées chez des hommes jeunes (18 à 45 ans) et sains. Dans la même étude, chez les sujets âgés sains (≥ 65 ans) aucune différence significative de la C_{max} et de l'ASC_{τ} n'a été observée entre les femmes et les hommes.

Dans le programme clinique, aucune adaptation posologique n'a été effectuée en fonction du sexe. La tolérance et les concentrations plasmatiques observées chez les hommes et les femmes étaient semblables. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction du sexe.

Sujets âgés
Dans une étude à administrations répétées par voie orale, chez des sujets sains, la C_{max} et l' ASC_{τ} des hommes âgés (≥ 65 ans) étaient respectivement de 61 % et 86 % supérieures aux valeurs observées chez des hommes jeunes (18 à 45 ans). Aucune différence significative de C_{max} et d' ASC_{τ} n'a été enregistrée chez les sujets féminins sains que ces femmes soient âgées (≥ 65 ans) ou jeunes (18-45 ans).

Dans les essais cliniques, aucune adaptation posologique n'a été effectuée en fonction de l'âge. L'existence d'un rapport entre les concentrations plasmatiques et l'âge a été montrée. La tolérance était semblable chez les patients âgés et jeunes. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique
Les doses recommandées chez les enfants et les adolescents sont basées sur les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez 112 enfants immunodéprimés âgés de 2 à moins de 12 ans et 26 adolescents immunodéprimés âgés de 12 à moins de 17 ans. Des doses intraveineuses répétées de 3, 4, 6, 7 et 8 mg/kg deux fois par jour et les doses orales répétées (utilisant la poudre pour suspension buvable) de 4 mg/kg, 6 mg/kg, et 200 mg deux fois par jour étaient étudiées dans 3 études phamacocinétiques pédiatriques. Les doses de charge intraveineuses de 6 mg/kg IV deux fois par jour le jour 1, suivies d'une dose intraveineuse de 4 mg/kg deux fois par jour et 300 mg en comprimés pelliculés deux fois par jour par voie orale étaient étudiées dans une étude pharmacocinétique chez des adolescents. La variabilité inter-individuelle observée chez les enfants était plus importante en comparaison aux adultes.

Une comparaison des données pharmacocinétiques des populations pédiatrique et adulte a montré que l'exposition totale prévue (ASC_τ) chez les enfants recevant une dose intraveineuse de charge de 9 mg/kg était comparable à celle obtenue chez les adultes recevant une dose intraveineuse de charge de 6 mg/kg. Les expositions totales prévues chez les enfants recevant des doses intraveineuses d'entretien de 4 et 8 mg/kg deux fois par jour étaient respectivement comparables à celles obtenues chez les adultes recevant 3 et 4 mg/kg par voie intraveineuse deux fois par jour. L'exposition totale prévue chez les enfants recevant une dose orale d'entretien de 9 mg/kg (maximum de 350 mg) deux fois par jour était comparable à celle obtenue chez les adultes recevant une dose orale de 200 mg deux fois par jour. Une dose intraveineuse de 8 mg/kg conduira à une exposition au voriconazole environ 2 fois plus élevée qu'une dose orale de 9 mg/kg.

Une dose d'entretien intraveineuse plus élevée chez les enfants que chez les adultes reflète une capacité d'élimination plus élevée chez les enfants due à un rapport plus élevé entre la masse hépatique et la masse corporelle.
La biodisponibilité orale peut, toutefois, être limitée chez les enfants qui souffrent de malabsorption et qui présentent un très faible poids pour leur âge. Dans ce cas, l'administration du voriconazole par voie intraveineuse est recommandée.

Les expositions au voriconazole chez la majorité des adolescents étaient comparables à celles obtenues chez les adultes recevant les mêmes posologies. Cependant, une exposition plus faible a été observée chez certains jeunes adolescents ayant un faible poids corporel, par comparaison aux adultes. Il est probable que ces sujets puissent métaboliser le voriconazole de la même façon qu'un enfant. Selon une analyse pharmacocinétique de population, les adolescents âgés de 12 à 14 ans pesant moins de 50 kg doivent recevoir les doses utilisées chez les enfants (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale
Chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal modéré à sévère (créatininémie > 2,5 mg/dl), il se produit une accumulation du véhicule intraveineux SBECD (v rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique
Après administration d'une dose orale unique de 200 mg de voriconazole à des patients atteints d'une cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B), l'ASC était de 233 % supérieure à celle observée chez des sujets dont la fonction hépatique était normale. La liaison protéique du voriconazole n'était pas modifiée par l'insuffisance hépatique.

Dans une étude à administrations orales répétées, l'ASC_τ est similaire chez des sujets présentant une cirrhose hépatique modérée (Child-Pugh B) recevant 100 mg deux fois par jour en dose d'entretien et chez des sujets ayant une fonction hépatique normale et recevant 200 mg deux fois par jour. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour les patients présentant une cirrhose hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité à doses répétées de voriconazole ont montré que le foie est l'organe cible. Une hépatotoxicité a été observée lors d'expositions plasmatiques similaires à celles obtenues à des doses thérapeutiques chez l'homme, comme avec d'autres antifongiques. Chez le rat, la souris et le chien, le voriconazole a induit également des modifications surrénaliennes minimes. Les études conventionnelles de pharmacologie, de génotoxicité ou de carcinogénicité n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'homme.

Les études de reproduction, ont montré que le voriconazole est tératogène chez le rat et embryotoxique chez le lapin après des expositions systémiques équivalentes à celles obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques. Dans les études de développement pré- et postnatal menées chez le rat à des expositions moindres que celles obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques, le voriconazole a prolongé la durée de la gestation et du travail, et a entraîné une dystocie avec une mortalité maternelle importante, et a réduit la survie périnatale des jeunes rats. Les effets sur la parturition sont probablement médiés par des mécanismes spécifiques aux espèces, impliquant une diminution des taux d'estradiol et correspondent à ceux observés avec d'autres antifongiques azolés. L'administration de voriconazole n'a pas entraîné d'altération de la fertilité de rats mâles ou femelles à des expositions similaires à celles obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques.

Les données précliniques concernant le véhicule intraveineux, la SBECD, indiquent que les principaux effets observés au cours des études de toxicité à doses répétées ont été une vacuolisation de l'épithélium des voies urinaires et une activation des macrophages dans le foie et les poumons. En raison du résultat positif du test GPMT (guinea pig maximisation test), le prescripteur doit tenir compte du risque d'hypersensibilité lié à la formulation intraveineuse. Les études standard de génotoxicité et de reproduction de la SBECD n'ont révélé aucun risque spécifique chez l'homme. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée sur la SBECD. Une impureté, présente dans la SBECD, s'est révélée être un alkylant mutagène, avec des signes de carcinogénicité chez le rongeur. Cette impureté doit être considérée comme une substance potentiellement carcinogène chez l'homme. A la lumière de ces données, la durée d'un traitement IV ne doit pas excéder six mois.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sulfobutyle éther bêta-cyclodextrine de sodium (SBECD).

6.2 Incompatibilités

VFEND ne doit pas être perfusé via la même ligne ou le même catheter simultanément à d'autres injectables intraveineux. Lorsque la perfusion de VFEND est terminée, la ligne peut être utilisée pour l'administration d'autres injectables intraveineux.

Produits sanguins et solutions concentrées d'électrolytes en perfusion de courte durée : Les perturbations électrolytiques telles que hypokaliémie, hypomagnésemie et hypocalcémie doivent être corrigées avant d'initier un traitement par le voriconazole (voir rubriques 4.2 et 4.4) VFEND ne doit pas être administré simultanément à un produit sanguin ou à une solution concentrée d'électrolytes en perfusion de courte durée, même si les deux perfusions sont administrées via deux lignes séparées.

Perfusion de nutrition parentérale totale (NPT) :Une perfusion de nutrition parentérale totale (NPT) ne doit pas être interrompue quand elle est prescrite avec VFEND, mais elle doit être perfusée via une ligne séparée. Si une perfusion est administrée via un catheter multiple lumières, la perfusion de nutrition parentérale doit être administrée via une lumière différente de celle utilisée pour VFEND. VFEND ne doit pas être dilué avec une perfusion de bicarbonate de sodium à 4,2 %. La compatibilité avec des concentrations différentes est inconnue.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d’autres produits que ceux spécifiés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

D’un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution. S’il n’est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation appliquées relèvent de la responsabilité de l’utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C (au réfrigérateur), à moins que la dilution n’ait eu lieu dans des conditions d’aseptie contrôlées et validées.

La stabilité chimique et physique en vigueur a été démontrée pour une durée de 24 heures entre 2°C et 8°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pour les conditions de conservation après la reconstitution du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

Flacon à usage unique en **verre transparent de type 1 de** 30 **ml fermé par un bouchon** en **caoutchouc et par un capuchon** en **aluminium scellé d’une bande plastique**.

6.6 Précautions particulières d’élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

La poudre est reconstituée à l’aide de 19 ml d’eau pour préparations injectables ou de 19 ml de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %), fournissant un volume total utilisable de 20 ml d’une solution limpide à 10 mg/ml de voriconazole. Jeter le flacon de VFEND si le vide n'aspire pas le diluant dans le flacon. Il est recommandé d’utiliser une seringue standard de 20 ml (non automatique) pour être sûr que la quantité exacte (19,0 ml) d’eau pour préparations injectables ou de chlorure de sodium pour perfusion (9 mg/ml [0,9 %]) est délivrée. Ce médicament est seulement à usage unique et la solution non utilisée doit être éliminée. N’utiliser la solution que si elle est transparente et dépourvue de particules.

Pour l’administration, ajouter ensuite le volume nécessaire de solution à diluer reconstituée à une solution de perfusion compatible (voir liste ci-dessous), pour obtenir la solution finale de voriconazole contenant 0,5 à 5 mg/ml.

Volume requis de solution à diluerVFEND à 10 mg/ml

Poids (kg)	Volume de solution à diluer VFEND (10 mg/ml) requis pour :				
	Dose de 3 mg/kg (nombre de flacons)	Dose de 4 mg/kg (nombre de flacons)	Dose de 6 mg/kg (nombre de flacons)	Dose de 8 mg/kg(nombre de flacons)	Dose de 9 mg/kg (nombre de flacons)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

La solution reconstituée peut être diluée avec :

Solution pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %) de chlorure de sodium
Solution de Lactate de Ringer pour perfusion intraveineuse
Solution à 5 % de glucose et solution de Lactate de Ringer pour perfusion intraveineuse
Solution à 5 % de glucose et 0,45 % de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse
Solution à 5 % de glucose pour perfusion intraveineuse
Solution à 5 % de glucose dans 20 mEq de chlorure de potassium pour perfusion intraveineuse
Solution à 0,45 % de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse
Solution à 5 % de glucose et à 0,9 % de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse

La compatibilité du voriconazole avec des solvants de dilution autres que ceux décrits ci-dessus ou à la rubrique 6.2 est inconnue.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Royaume-Uni.

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/212/025

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de premiere autorisation : 21 mars 2002
Date de renouvellement de l'autorisation : 21 février 2012

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VFEND 200 mg poudre et solvant pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Poudre pour solution pour perfusion :
Chaque flacon contient 200 mg de voriconazole.

Après reconstitution chaque ml contient 10 mg de voriconazole. Après reconstitution, une dilution supplémentaire est nécessaire avant administration.

Excipient à effet notoire : chaque flacon contient 217,6 mg de sodium

Solvant pour solution pour perfusion :
Chaque poche en polypropylène de 50 ml contient du chlorure de sodium à 0,9 % dans de l'eau pour préparations injectables.

Excipient à effet notoire : chaque poche contient 177,02 mg de sodium

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution pour perfusion

Poudre pour solution pour perfusion :
Poudre blanche lyophilisée.

Solvant pour solution pour perfusion :
Diluant transparent.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le voriconazole est un antifongique triazolé à large spectre et est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus dans les indications suivantes :

Traitement des aspergilloses invasives.

Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques.

Traitement des infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistant au fluconazole.

Traitement des infections fongiques graves à *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp.

VFEND doit être principalement administré aux patients, atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital.

Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Les perturbations électrolytiques telles qu'une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypocalcémie doivent être surveillées et corrigées, si nécessaire, avant le début et pendant le traitement par voriconazole (voir rubrique 4.4).

Il est recommandé d'administrer VFEND à une vitesse maximale de 3 mg/kg/heure pendant 1 à 3 heures.

VFEND est aussi disponible en comprimés pelliculés dosés à 50 mg et 200 mg, en poudre et pour solution pour perfusion dosée à 200 mg et en poudre pour suspension buvable dosée à 40 mg/ml.

Traitement
Adultes
Le traitement doit être débuté avec soit la dose de charge spécifique de la forme intraveineuse ou celle de la forme orale de VFEND, afin d'obtenir le premier jour des concentrations plasmatiques proches de l'état d'équilibre. Compte tenu de la biodisponibilité orale élevée (96 % ; voir rubrique 5.2), le relais par la forme orale peut se faire quand le tableau clinique le permettra.

Des informations détaillées sur les recommandations posologiques figurent dans le tableau suivant :

	Voie intraveineuse	**Voie orale**	
		Patients de 40 kg et plus*	Patients de moins de 40 kg*
Dose de charge (pendant les premières 24 heures)	6 mg/kg toutes les 12 heures	400 mg toutes les 12 heures	200 mg toutes les 12 heures
Dose d'entretien (après les premières 24 heures)	4 mg/kg deux fois par jour	200 mg deux fois par jour	100 mg deux fois par jour

*Cela s'applique également aux patients âgés de 15 ans et plus.

Durée du traitement
La durée du traitement doit être la plus courte possible en fonction de la réponse clinique et mycologique observée chez le patient. Une exposition au long cours au voriconazole sur une durée supérieure à 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Adaptation de la dose (Adultes)
Si le patient ne tolère pas le traitement par voie intraveineuse à la dose de 4 mg/kg deux fois par jour, réduire la dose à 3 mg/kg deux fois par jour.
Si la réponse du patient au traitement est insuffisante, la dose d'entretien peut être augmentée à 300 mg deux fois par jour pour l'administration par voie orale. Pour les patients de moins de 40 kg, la dose orale peut être augmentée à 150 mg deux fois par jour.

Si les patients ne tolèrent pas le traitement à ces doses plus élevées, réduire la dose orale par paliers de 50 mg pour revenir à la dose d'entretien de 200 mg deux fois par jour (ou 100 mg deux fois par jour pour les patients de moins de 40 kg).

En cas d'utilisation en prophylaxie, voir ci-dessous.

Enfants (de 2 à < 12 ans) et jeunes adolescents de poids faible (de 12 à 14 ans et < 50 kg)
Pour les jeunes adolescents de poids faible (de 12 à 14 ans et < 50 kg), la dose de voriconazole doit être la même que pour les enfants car leur métabolisme du voriconazole est plus proche de celui des enfants que de celui des adultes.

La posologie recommandée est la suivante :

	Voie intraveineuse	Voie orale
Dose de charge (pendant les premières 24 heures)	9 mg/kg toutes les 12 heures	Non recommandée
Dose d'entretien (après les premières 24 heures)	8 mg/kg deux fois par jour	9 mg/kg deux fois par jour (dose maximale de 350 mg deux fois par jour)

Note : Selon une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez 112 enfants immunodéprimés âgés de 2 à < 12 ans et 26 adolescents immunodéprimés âgés de 12 à < 17 ans.

Il est recommandé d'initier le traitement par voie intraveineuse. La voie orale doit être envisagée uniquement après une amélioration clinique significative. Il doit être noté qu'une dose intraveineuse de 8 mg/kg conduira à une exposition au voriconazole environ 2 fois plus élevée qu'une dose orale de 9 mg/kg.

Tous les autres adolescents (de 12 à 14 ans et ≥ 50 kg ; de 15 à 17 ans sans condition de poids)
La dose de voriconazole est la même que chez les adultes.

Adaptation de la posologie (Enfants [de 2 à < 12 ans] et jeunes adolescents de poids faible [de 12 à 14 ans et < 50 kg])
Si la réponse du patient au traitement est insuffisante, la posologie peut être augmentée par paliers de 1 mg/kg. Si le patient ne tolère pas le traitement, réduire la posologie par paliers de 1 mg/kg.

L'utilisation chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans ayant une insuffisance hépatique ou rénale n'a pas été étudiée (voir rubriques 4.8 et 5.2).

Prophylaxie chez les Adultes et les Enfants
La prophylaxie doit être instaurée le jour de la greffe et peut être administrée jusqu'à 100 jours après celle-ci. Elle doit être aussi courte que possible, sa durée dépendant du risque de développement d'une infection fongique invasive (IFI), défini par une neutropénie ou une immunosuppression. Elle ne peut être poursuivie jusqu'à 180 jours après la greffe qu'en cas d'immunosuppression persistante ou de réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) (voir rubrique 5.1).

Posologie
La posologie recommandée pour la prophylaxie est la même que pour le traitement dans les groupes d'âges respectifs. Voir les tableaux de traitement ci-dessus.

Durée de la prophylaxie
La sécurité d'emploi et l'efficacité du voriconazole utilisé au-delà de 180 jours n'ont pas été étudiées de manière adéquate dans les essais cliniques.

L'utilisation du voriconazole en prophylaxie pendant plus de 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Les instructions suivantes s'appliquent à la fois au Traitement curatif et à la Prophylaxie.

Adaptation posologique
Pour une utilisation prophylactique, les adaptations posologiques ne sont pas recommandées en cas d'efficacité insuffisante ou d'événements indésirables liés au traitement. En cas d'événements indésirables liés au traitement, l'arrêt du voriconazole et le recours à d'autres agents antifongiques doivent être envisagés (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Adaptations posologiques en cas de co-administration
La rifabutine ou la phénytoïne peut être administrée simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 5 mg/kg par voie intraveineuse, deux fois par jour , voir rubriques 4.4 et 4.5.

L'éfavirenz peut être administré simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 400 mg toutes les 12 heures et si la dose d'éfavirenz est diminuée de 50 %, soit à 300 mg une fois par jour. Lorsque le traitement par voriconazole est arrêté, la dose initiale d'éfavirenz doit être rétablie (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Patients âgés
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Patients insuffisants rénaux
Chez les patients présentant une dysfonction rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min), il se produit une accumulation du véhicule intraveineux, la SBECD. Chez ces patients, le voriconazole par voie orale doit être privilégié, sauf si l'évaluation du rapport risque/bénéfice justifie l'administration de la forme intraveineuse pour le patient. Il convient de surveiller étroitement les taux sériques de créatinine de ces patients et, en cas d'augmentation, il convient d'envisager le relais par la forme orale (voir rubrique 5.2).

Le voriconazole est hémodialysé à une clairance de 121 ml/min. Une hémodialyse de 4 heures n'élimine pas une quantité suffisante de voriconazole pour justifier une adaptation posologique.

Le véhicule intraveineux, la SBECD, est hémodialysé à une clairance de 55 ml/min.

Patients insuffisants hépatiques
Il est recommandé d'utiliser les doses de charge standards mais de diviser par deux la dose d'entretien chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B) recevant du voriconazole (voir rubrique 5.2).

Le voriconazole n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique chronique sévère (Child-Pugh C).

On ne dispose que de données limitées sur la sécurité de VFEND chez les patients présentant des valeurs anormales des tests de la fonction hépatique (aspartate aminotransférase [ASAT], alanine aminotransférase [ALAT], phosphatase alcaline [PAL] ou bilirubine totale > 5 fois la limite supérieure de la normale).

Le voriconazole a été associé à des élévations des résultats des tests de la fonction hépatique et à des signes cliniques de lésions hépatiques, comme l'ictère et doit être utilisé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère seulement si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus. Les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave doivent être étroitement surveillés en raison de la toxicité du médicament (voir rubrique 4.8).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de VFEND chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration
VFEND doit être reconstitué et dilué (voir rubrique 6.6) avant d'être administré en perfusion intraveineuse. Ne pas injecter en bolus.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Administration concomitante avec des substrats du CYP3A4, la terfénadine, l'astémizole, le cisapride, le pimozide ou la quinidine car une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante avec la rifampicine, la carbamazépine ou le phénobarbital car ces médicaments sont susceptibles de diminuer de manière significative les concentrations plasmatiques de voriconazole (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de doses standards de voriconazole avec des doses d'éfavirenz supérieures ou égales à 400mg une fois par jour est contre-indiquée car l'éfavirenz diminue significativement les concentrations plasmatiques de voriconazole chez les sujets sains à ces doses. Le voriconazole est également responsable d'une augmentation significative des concentrations plasmatiques d'éfavirenz (voir rubrique 4.5, pour des doses plus faibles voir rubrique 4.4).

Administration concomitante avec des doses élevées de ritonavir (400 mg et plus deux fois par jour) car le ritonavir diminue significativement les concentrations plasmatiques de voriconazole chez les sujets sains à cette dose (voir rubrique 4.5, pour des doses plus faibles voir rubrique 4.4).

Administration concomitante avec des alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine), substrats du CYP3A4, car une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner de l'ergotisme (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante avec le sirolimus car le voriconazole est susceptible d'augmenter de manière significative les concentrations plasmatiques de sirolimus (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante avec le millepertuis (*Hypericum perforatum*) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité
Il convient d'être prudent en cas d'administration de VFEND chez des patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité à d'autres azolés (voir aussi rubrique 4.8).

Durée du traitement
La durée du traitement avec la forme intraveineuse ne devra pas dépasser 6 mois (voir rubrique 5.3).

Système cardiovasculaire
Le voriconazole a été associé à un allongement de l'intervalle QTc. De rares cas de torsades de pointes ont été rapportés chez des patients traités par voriconazole présentant des facteurs de risque ayant pu y contribuer tels que des antécédents de chimiothérapie cardiotoxique, de cardiomyopathie, d'hypokaliémie et la prise de médicaments concomitants. Le voriconazole doit être administré avec prudence chez les patients présentant des conditions potentiellement pro-arythmogènes, telles que :

- Allongement du QTc congénital ou acquis.
- Cardiomyopathie, en particulier en présence d'une insuffisance cardiaque.
- Bradycardie sinusale.
- Présence d'arythmie symptomatique.
- **Médicament concomitant connu pour allonger l'intervalle QTc.** Les perturbations électrolytiques telles qu'une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypocalcémie doivent être surveillées et corrigées, si nécessaire, avant le début et au cours du traitement par voriconazole (voir rubrique 4.2). Une étude a évalué chez des volontaires sains l'effet sur l'intervalle QTc de doses uniques de voriconazole allant jusqu'à 4 fois la dose journalière usuelle. Aucun patient n'a présenté d'intervalle dépassant la valeur seuil de 500 msec, valeur pouvant être cliniquement significative (voir rubrique 5.1).

Réactions liées à la perfusion
Des réactions liées à la perfusion, principalement flush et nausées, ont été observées lors de l'administration de voriconazole par voie intraveineuse. En fonction de la sévérité des symptômes, l'arrêt du traitement pourra être envisagé (voir rubrique 4.8).

Toxicité hépatique
Au cours des essais cliniques, des cas peu fréquents de réactions hépatiques sévères sont survenus lors du traitement par voriconazole (y compris hépatite clinique, cholestase et insuffisance hépatique fulminante, incluant des décès). Les cas de réactions hépatiques ont été observés principalement chez des patients présentant d'autres affections sous-jacentes graves (principalement hémopathies malignes). Des réactions hépatiques transitoires, comme des hépatites et des ictères, sont survenues chez des patients ne présentant pas d'autre facteur de risque identifiable. Les troubles hépatiques ont généralement été réversibles à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Surveillance de la fonction hépatique
Il convient de surveiller étroitement l'apparition d'une toxicité hépatique chez les patients recevant VFEND. La prise en charge des patients doit inclure une évaluation en laboratoire de la fonction hépatique (en particulier de l'ASAT et de l'ALAT) au début du traitement par VFEND et au moins une fois par semaine pendant le premier mois de traitement. La durée du traitement doit être aussi courte que possible. Cependant, si, après évaluation du rapport bénéfice-risque, le traitement est poursuivi (voir rubrique 4.2), la fréquence de la surveillance pourra être diminuée à une fois par mois si aucune modification des tests de la fonction hépatique n'est observée.

En cas d'élévation significative des tests de la fonction hépatique, le traitement par VFEND doit être interrompu, à moins que l'évaluation médicale du rapport bénéfice-risque du traitement ne justifie sa poursuite.

La surveillance de la fonction hépatique doit être effectuée chez les enfants et les adultes.

Effets indésirables visuels
Des cas d'effets indésirables visuels prolongés ont été rapportés, incluant une vision trouble, une névrite optique et un œdème papillaire (voir rubrique 4.8).

Effets indésirables rénaux
Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été observés chez des patients atteints de pathologies graves traités par VFEND. Les patients sous voriconazole sont susceptibles d'être traités simultanément par des médicaments néphrotoxiques et de présenter des affections concomitantes pouvant conduire à une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.8).

Surveillance de la fonction rénale
Les patients doivent être surveillés afin de détecter toute anomalie de la fonction rénale. Cette surveillance doit comprendre une évaluation en laboratoire en particulier de la créatinine sérique.

Surveillance de la fonction pancréatique :
Les patients, particulièrement les enfants, qui présentent des facteurs de risque de pancréatite aiguë (par exemple chimiothérapie récente, greffe de cellules souches hématopoïétiques [GCSH]), doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par VFEND. La surveillance de l'amylase ou de la lipase sérique est à envisager dans cette situation clinique.

Effets indésirables cutanés
A de rares occasions, certains patients ont développé des réactions cutanées exfoliatives, telles que le syndrome de Stevens-Johnson, lors d'un traitement par VFEND. En cas d'éruption cutanée, le patient doit être étroitement surveillé et VFEND doit être interrompu si les lésions progressent.

VFEND a également été associé à des cas de phototoxicité et de pseudo-porphyrie. Il est recommandé à tous les patients, y compris les enfants, de ne pas s'exposer au soleil pendant le traitement par

VFEND et de prendre des mesures appropriées telles que le port de vêtements pour se protéger ou l'utilisation d'écrans solaires ayant un indice de protection (IP) élevé.

Traitement à long terme
Une exposition au long cours au voriconazole (traitement curatif ou prophylactique) sur une durée supérieure à 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque. Les médecins doivent par conséquent envisager la nécessité de limiter l'exposition à VFEND (voir rubriques 4.2 et 5.1). Les événements indésirables sévères suivants ont été signalés lors d'un traitement à long terme par VFEND :

Des cas de carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) ont été rapportés chez des patients, certains d'entre eux avaient rapporté des réactions phototoxiques auparavant. En cas de survenue de réactions phototoxiques, un avis pluridisciplinaire doit être demandé, et le patient doit être adressé à un dermatologue. L'arrêt de VFEND et le recours à d'autres agents antifongiques doivent être envisagés. Un bilan dermatologique doit être pratiqué de façon systématique et régulière, si le traitement par VFEND est poursuivi malgré l'apparition de lésions associées à une phototoxicité, afin de permettre le dépistage et la prise en charge précoces de lésions précancéreuses. VFEND doit être arrêté en présence de lésions cutanées précancéreuses ou d'un carcinome épidermoïde de la peau.

Des cas de périostite non infectieuse avec élévation des taux de fluorure et de phosphatases alcalines ont été rapportés chez des patients transplantés. Si un patient développe une douleur du squelette et présente des clichés radiologiques compatibles avec une périostite, l'arrêt de VFEND doit être envisagé après avis pluridisciplinaire.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité chez les enfants de moins de deux ans n'a pas été établie (voir rubriques 4.8 et 5.1). Le voriconazole est indiqué chez les enfants à partir de deux ans. La fonction hépatique doit être surveillée chez les enfants et les adultes. La biodisponibilité orale peut être limitée chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans qui souffrent de malabsorption et qui présentent un très faible poids corporel pour leur âge. Dans ce cas, l'administration du voriconazole par voie intraveineuse est recommandée.

La fréquence des réactions de phototoxicité est plus élevée dans la population pédiatrique. L'évolution vers un CEC ayant été rapportée, des mesures strictes de photoprotection sont nécessaires dans cette population de patients. Chez les enfants présentant des lésions de photovieillissement telles que des lentigos ou des éphélides, il est recommandé d'éviter de s'exposer au soleil et d'effectuer une surveillance dermatologique, même après l'arrêt du traitement.

Prophylaxie
En cas d'événements indésirables liés au traitement (hépatotoxicité, réactions cutanées sévères incluant une phototoxicité et un CEC, troubles visuels prolongés ou sévères et périostite), l'arrêt du voriconazole et le recours à d'autres agents antifongiques doivent être envisagés.

Phénytoïne (substrat de l'isoenzyme CYP2C9 et inducteur puissant du CYP450)
Une surveillance étroite des concentrations de phénytoïne est recommandée en cas d'administration concomitante avec la phénytoïne et le voriconazole. L'administration concomitante de voriconazole et de phénytoïne, doit être évitée sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru (voir rubrique 4.5).

Efavirenz (inducteur du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4)
Lors de l'administration concomitante de voriconazole et d'éfavirenz, la dose de voriconazole doit être augmentée à 400 mg toutes les 12 heures et la dose d'éfavirenz doit être diminuée à 300 mg toutes les 24 heures (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).

Rifabutine (inducteur puissant du CYP450)
Une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des effets indésirables liés à la rifabutine (p.ex. uvéite) est recommandée en cas d'administration concomitante de rifabutine et de

voriconazole. L'administration concomitante de voriconazole et de rifabutine, doit être évitée sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru (voir rubrique 4.5).

Ritonavir (inducteur puissant du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4)
L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à faible dose (100 mg deux fois par jour) doit être évitée sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient justifie l'utilisation du voriconazole (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Evérolimus (substrat du CYP3A4, substrat de la glycoprotéine P)
L'administration concomitante de voriconazole et d'évérolimus n'est pas recommandée car il est attendu que le voriconazole augmente significativement les concentrations d'évérolimus. Les données sont actuellement insuffisantes pour recommander une adaptation posologique dans cette situation (voir rubrique 4.5).

Méthadone (substrat du CYP3A4)
Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à la méthadone, incluant un allongement de l'intervalle QTc, est recommandée en cas d'administration concomitante avec le voriconazole, en raison de l'augmentation des taux de méthadone après administration concomitante avec le voriconazole. Une réduction de la posologie de la méthadone peut être nécessaire (voir rubrique 4.5).

Opiacés d'action rapide (substrat du CYP3A4)
Une réduction de la dose d'alfentanil, de fentanyl et des autres opiacés d'action rapide, de structure similaire à l'alfentanil et métabolisés par le CYP3A4 (par exemple sufentanil) doit être envisagée lors de l'administration concomitante avec le voriconazole (voir rubrique 4.5). Puisque l'administration concomitante de l'alfentanil avec le voriconazole prolonge la demi-vie de l'alfentanil de 4 fois et que d'après la publication d'une étude indépendante, l'administration concomitante de voriconazole et de fentanyl a entraîné une augmentation de l'ASC0-∞ moyenne du fentanyl, une surveillance fréquente des effets indésirables associés aux opiacés (incluant une plus longue période de surveillance respiratoire) peut être nécessaire.

Opiacés d'action longue (substrat du CYP3A4)
Une réduction de la dose d'oxycodone et des autres opiacés d'action longue métabolisés par le CYP3A4 (par exemple hydrocodone) doit être envisagée lors de l'administration concomitante avec le voriconazole. Une surveillance fréquente des effets indésirables associés aux opiacés peut être nécessaire (voir rubrique 4.5).

Fluconazole (inhibiteur du CYP2C9, CYP2C19 et du CYP3A4)
L'administration orale concomitante du voriconazole et du fluconazole a entraîné une augmentation significative de la Cmax et de l'ASC_τ du voriconazole chez des sujets sains. La réduction de la dose et/ou de la fréquence du voriconazole et du fluconazole qui permettrait d'éliminer cet effet n'a pas été établie. Une surveillance des effets indésirables associés au voriconazole est recommandée lorsque le voriconazole est administré à la suite du fluconazole (voir rubrique 4.5).

Teneur en sodium
Chaque flacon de VFEND contient 217,6 mg de sodium. Ceci doit être pris en considération pour les patients qui suivent un régime pauvre en sel.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P450 et inhibe leur activité. Les inhibiteurs ou les inducteurs de ces isoenzymes peuvent respectivement augmenter ou réduire les concentrations plasmatiques du voriconazole et le voriconazole peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par ces isoenzymes du CYP450.

Sauf spécification contraire, toutes les études d'interaction ont été conduites chez des sujets sains adultes de sexe masculin après administrations multiples de 200 mg de voriconazole par voie orale deux fois par jour jusqu'à l'obtention de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques. Ces résultats sont applicables aux autres populations et aux autres voies d'administration.

Le voriconazole doit être administré avec prudence chez les patients ayant un traitement concomitant connu pour allonger l'intervalle QTc. L'administration concomitante est contre-indiquée lorsqu'il existe également un risque que le voriconazole augmente les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par les isoenzymes du CYP3A4 (certains antihistaminiques, la quinidine, le cisapride, le pimozide), (voir ci-dessous et rubrique 4.3).

Tableau des interactions
Les interactions entre le voriconazole et d'autres médicaments sont mentionnées dans le tableau ci-dessous. La direction de la flèche pour chaque paramètre pharmacocinétique est basée sur la valeur de l'intervalle de confiance à 90 % du ratio de la moyenne géométrique, située à l'intérieur (↔), en dessous (↓) ou au-dessus (↑) de la fourchette 80-125 %. L'astérisque (*) indique une interaction réciproque. ASC_τ, ASC_t et $ASC_{0-\infty}$ représentent respectivement une aire sous la courbe sur un intervalle de dosage, du temps 0 à un temps avec une mesure détectable et du temps 0 à l'infini.

Les interactions dans le tableau sont présentées dans l'ordre suivant : contre-indications, interactions nécessitant une adaptation posologique, interactions nécessitant une surveillance clinique et/ou biologique étroite, et enfin interactions pharmacocinétiques non significatives mais pouvant présenter un intérêt clinique dans ce domaine thérapeutique.

Médicament ***[Mécanisme de l'interaction]***	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Astemizole, cisapride, pimozide, quinidine et terfenadine *[substrats CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, l'augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Carbamazépine et barbituriques d'action longue (p.ex., phénobarbital, méphobarbital) *[puissants inducteurs du cytochrome P450]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, la carbamazépine et les barbituriques d'action longue sont susceptibles de diminuer significativement les concentrations plasmatiques du voriconazole.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)

Médicament ***[Mécanisme de l'interaction]***	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Efavirenz (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse) *[inducteur du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4]* Efavirenz 400 mg une fois par jour administré avec 200 mg de voriconazole deux fois par jour*	Efavirenz C_{max} ↑ 38 % Efavirenz ASCτ ↑ 44 % Voriconazole C_{max} ↓ 61 % Voriconazole ASCτ ↓ 77 %	L'utilisation de doses standards de voriconazole avec des doses d'éfavirenz de 400 mg une fois par jour ou plus est **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3).
Efavirenz 300 mg par jour administré avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour)*	Comparativement à 600 mg d'éfavirenz une fois par jour, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz ASCτ ↑ 17 % Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↑ 23% Voriconazole ASCτ ↓ 7%	Le voriconazole peut être administré avec l'éfavirenz, si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 400 mg deux fois par jour et la dose d'éfavirenz est diminuée à 300 mg une fois par jour. Lorsque le traitement par voriconazole est arrêté, la dose initiale d'éfavirenz doit être rétablie (voir rubriques 4.2 et 4.4).
Alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple ergotamine et dihydroergotamine) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des alcaloïdes de l'ergot de seigle et d'entraîner de l'ergotisme.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)

Médicament *[Mécanisme de l'interaction]*	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Rifabutine *[inducteur puissant du CYP450]* 300 mg une fois par jour 300 mg une fois par jour (administré avec 350 mg de voriconazole deux fois par jour)* 300 mg une fois par jour (administré avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour)*	Voriconazole C_{max} ↓ 69 % Voriconazole ASCτ ↓ 78 % Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↓ 4% Voriconazole ASCτ ↓ 32% Rifabutine C_{max} ↑ 195% Rifabutine ASCτ ↑ 331% Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↑ 104% Voriconazole ASCτ ↑ 87%	L'administration concomitante de voriconazole et de rifabutine doit être évitée sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru. La dose d'entretien du voriconazole peut être augmentée à 5 mg/kg par voie intraveineuse deux fois par jour ou de 200 mg à 350 mg par voie orale deux fois par jour (100 mg à 200 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg) (voir rubrique 4.2). Une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des effets indésirables liés à la rifabutine (p.ex. uvéite) est recommandée en cas d'administration concomitante de rifabutine et de voriconazole.
Rifampicine (600 mg une fois par jour) *[puissant inducteur du CYP450]*	Voriconazole C_{max} ↓ 93 % Voriconazole ASCτ ↓ 96%	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Ritonavir (inhibiteur de la protéase) *[puissant inducteur du CYP450 ; substrat et inhibiteur du CYP3A4]* Dose élevée (400 mg deux fois par jour) Dose faible (100 mg deux fois par jour)*	Ritonavir C_{max} and ASCτ ↔ Voriconazole C_{max} ↓ 66 % Voriconazole ASCτ ↓ 82 % Ritonavir C_{max} ↓ 25 % Ritonavir ASCτ ↓13 % Voriconazole C_{max} ↓ 24 % Voriconazole ASCτ ↓ 39 %	L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à dose élevée (400 mg et plus deux fois par jour) est **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3). L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à faible dose (100 mg deux fois par jour) doit être évitée, sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient justifie l'utilisation du voriconazole.
Millepertuis *[inducteur du CYP450, inducteur de la glycoprotéine P]* 300 mg trois fois par jour (administré avec une dose unique de 400 mg de voriconazole)	D'après la publication d'une étude indépendante, Voriconazole $ASC_{0-\infty}$ ↓ 59 %	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)

Médicament *[Mécanisme de l'interaction]*	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Evérolimus *[substrat du CYP3A4, substrat de la glycoprotéine P]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations plasmatiques d'évérolimus.	L'administration concomitante de voriconazole et d'évérolimus n'est pas recommandée car le voriconazole augmente significativement les concentrations d'évérolimus. (voir rubrique 4.4).
Fluconazole (200 mg une fois par jour) *[inhibiteur du CYP2C9, CYP2C19 et du CYP3A4]*	Voriconazole C_{max} ↑ 57 % Voriconazole ASCτ ↑ 79 % Fluconazole C_{max} non déterminée Fluconazole ASCτ non déterminée	La réduction de la dose et/ou de la fréquence du voriconazole et du fluconazole qui permettrait d'éliminer cet effet n'ont pas été établies. Une surveillance des effets indésirables associés au voriconazole est recommandée si le voriconazole est administré à la suite du fluconazole.
Phénytoïne *[substrat du CYP2C9 et inducteur puissant du CYP450]* 300 mg une fois par jour 300 mg une fois par jour (administré avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour)*	 Voriconazole C_{max} ↓ 49 % Voriconazole ASCτ ↓ 69 % Phénytoïne C_{max} ↑ 67 % Phénytoïne ASCτ ↑ 81 % Comparativement à 200 mg de Voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↑ 34% Voriconazole ASCτ ↑ 39%	L'administration concomitante de voriconazole et de phénytoïne doit être évitée, sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru. Une surveillance étroite des taux plasmatiques de phénytoïne est recommandée. La phénytoïne peut être administrée simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 5 mg/kg deux fois par jour par voie intraveineuse ou de 200 mg à 400 mg par voie orale deux fois par jour (ou de 100 mg à 200 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg) (voir rubrique 4.2).
Anticoagulants Warfarine (30 mg en dose unique, administré avec 300 mg de voriconazole deux fois par jour) *[substrat du CYP2C9]* Autres coumarines orales (par exemple phenprocoumone, acénocoumarol) *[substrats du CYP2C9 et du CYP3A4]*	 Le temps de prothrombine a été augmenté au maximum d'environ 2 fois. Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des coumarines et donc d'augmenter le temps de prothrombine.	 Une surveillance étroite du temps de prothrombine ou d'autres tests appropriés de l'anticoagulation est recommandée et la posologie des anticoagulants doit être ajustée en conséquence.

Médicament *[Mécanisme de l'interaction]*	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Benzodiazépines (par exemple, midazolam, triazolam, alprazolam) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des benzodiazépines qui sont métabolisées par le CYP3A4 et d'induire une action sédative prolongée.	Une réduction de la dose des benzodiazépines doit être envisagée.
Immunosuppresseurs *[substrats du CYP3A4]*		
Sirolimus (dose unique de 2 mg)	D'après la publication d'une étude indépendante, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 fois Sirolimus $ASC_{0-\infty}$ ↑ 11 fois	L'administration concomitante de voriconazole et de sirolimus est **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3).
Ciclosporine (chez des transplantés rénaux stables, recevant un traitement chronique de ciclosporine)	Ciclosporine C_{max} ↑ 13 % Ciclosporine ASC_τ ↑ 70 %	Lorsqu'un traitement par voriconazole est initié chez un patient déjà traité par ciclosporine, il est recommandé de diviser par deux la dose de ciclosporine et de surveiller étroitement les concentrations de ciclosporine. Des concentrations élevées de ciclosporine ont été associées à une néphrotoxicité. Quand le traitement par voriconazole est interrompu, les concentrations de ciclosporine doivent être étroitement surveillées et la dose augmentée si nécessaire.
Tacrolimus (dose unique de 0,1 mg/kg)	Tacrolimus C_{max} ↑ 117 % Tacrolimus ASC_t ↑ 221 %	Lorsqu'un traitement par voriconazole est initié chez un patient déjà traité par tacrolimus, il est recommandé de diviser par trois la dose de tacrolimus et de surveiller étroitement les concentrations du tacrolimus. Des concentrations augmentées de tacrolimus ont été associées à une néphrotoxicité. Quand le traitement par voriconazole est interrompu, les concentrations de tacrolimus doivent être étroitement surveillées et la dose augmentée si nécessaire.

Médicament ***[Mécanisme de l'interaction]***	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Opiacés d'action longue *[substrats du CYP3A4]* Oxycodone (dose unique de 10 mg)	D'après la publication d'une étude indépendante, Oxycodone C_{max} ↑ 1,7 fois Oxycodone $ASC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 fois	Une réduction de la posologie de l'oxycodone et des autres opiacés d'action longue métabolisés par CYP3A4 (par exemple hydrocodone) doit être envisagée. Une surveillance fréquente des effets indésirables associés aux opiacés peut être nécessaire.
Méthadone (32-100 mg une fois par jour) *[substrat du CYP3A4]*	R-méthadone (active) C_{max} ↑ 31 % R-méthadone (active) ASCτ ↑ 47 % S-méthadone C_{max} ↑ 65 % S-méthadone ASCτ ↑ 103 %	Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à l'administration de méthadone, incluant un allongement de l'intervalle QTc, est recommandée. Une réduction de la posologie de la méthadone peut être nécessaire.
Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens (AINS) *[substrats du CYP2C9]* Ibuprofène (dose unique de 400 mg) Diclofénac (dose unique de 50 mg)	S-Ibuprofène C_{max} ↑ 20 % S-Ibuprofène $ASC_{0-\infty}$ ↑ 100 % Diclofénac C_{max} ↑ 114 % Diclofénac $ASC_{0-\infty}$ ↑ 78 %	Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à l'administration des AINS est recommandée. Une réduction de la posologie des AINS peut être nécessaire.
Oméprazole (40 mg une fois par jour)* *[inhibiteur du CYP2C19 ; substrat du CYP2C19 et du CYP3A4]*	Oméprazole C_{max} ↑ 116 % Oméprazole ASCτ ↑ 280 % Voriconazole C_{max} ↑ 15 % Voriconazole ASCτ ↑ 41 % D'autres inhibiteurs de la pompe à protons, substrats du CYP2C19, peuvent également être inhibés par le voriconazole et ce qui peut entraîner des augmentations des concentrations plasmatiques de ces médicaments.	Aucune adaptation de la posologie du voriconazole n'est recommandée. Lorsqu'un traitement par voriconazole est initié chez un patient recevant déjà de l'oméprazole à des doses de 40 mg ou plus, il est recommandé de diviser par deux la dose d'oméprazole.
Contraceptifs oraux * *[substrats du CYP3A4; inhibiteur du CYP2C19]* Noréthisterone/éthinylestradiol (1 mg/0,035 mg une fois par jour)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36 % Ethinylestradiol ASCτ ↑ 61 % Noréthisterone C_{max} ↑ 15 % Noréthisterone ASCτ ↑ 53 % Voriconazole C_{max} ↑ 14 % Voriconazole ASCτ ↑ 46 %	Une surveillance des effets indésirables liés à l'administration des contraceptifs oraux, en plus de ceux associés au voriconazole, est recommandée.

Médicament *[Mécanisme de l'interaction]*	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Opiacés d'action rapide *[substrats du CYP3A4]* Alfentanil (dose unique de 20 µg/kg, administré avec de la naloxone) Fentanyl (dose unique de 5 µg/kg)	 D'après la publication d'une étude indépendante, Alfentanil $ASC_{0-\infty}$ ↑ 6 fois D'après la publication d'une étude indépendante, Fentanyl $ASC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 fois	Une réduction de la posologie d'alfentanil, de fentanyl et d'autres opiacés d'action rapide, de structure similaire à l'alfentanil et métabolisés par le CYP3A4 (p.ex. sufentanil) doit être envisagée. Une surveillance prolongée et fréquente de l'apparition de dépression respiratoire et d'autres effets indésirables associés aux opiacés est recommandée.
Statines (p.ex. lovastatine) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des statines qui sont métabolisées par le CYP3A4 et qui pourraient entraîner une rhabdomyolyse.	Une réduction de la posologie des statines doit être envisagée.
Sulfonylurées (p.ex. tolbutamide, glipizide, glyburide) *[substrats du CYP2C9]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des sulfonylurées et donc de provoquer une hypoglycémie.	Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. Une réduction de la posologie des sulfonylurées doit être envisagée.
Alcaloïdes de la pervenche (p.ex., vincristine et vinblastine) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des alcaloïdes de la pervenche et provoquer une neurotoxicité.	Une réduction de la posologie des alcaloïdes de la pervenche doit être envisagée.
Autres inhibiteurs de la protéase du VIH (p.ex., saquinavir, amprenavir et nelfinavir)* *[substrats et inhibiteurs du CYP3A4]*	N'a pas été cliniquement étudié. Des études *in vitro* ont montré que le voriconazole pouvait inhiber le métabolisme des inhibiteurs de la protéase du VIH et que le métabolisme du voriconazole pouvait être inhibé par les inhibiteurs de la protéase du VIH.	Une surveillance étroite des signes de toxicité médicamenteuse et/ou de perte d'efficacité et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (p.ex. delavirdine, névirapine)* *[substrats du CYP3A4 ; inducteurs ou inhibiteurs du CYP450]*	N'a pas été cliniquement étudié. Des études *in vitro* ont montré que le métabolisme du voriconazole pouvait être inhibé par les INNTI et que le voriconazole pouvait inhiber le métabolisme des INNTI. Les résultats de l'effet de l'éfavirenz sur le voriconazole suggèrent que le métabolisme du voriconazole pourrait être induit par les INNTI.	Une surveillance étroite des signes de toxicité médicamenteuse et/ou de perte d'efficacité et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires.

Médicament *[Mécanisme de l'interaction]*	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Cimétidine (400 mg deux fois par jour) *[inhibiteur non spécifique du CYP450 et augmente le pH gastrique]*	Voriconazole C_{max} ↑ 18 % Voriconazole ASCτ ↑ 23 %	Aucune adaptation posologique
Digoxine (0,25 mg une fois par jour) *[substrat de la glycoprotéine P]*	Digoxine C_{max} ↔ Digoxine ASCτ ↔	Aucune adaptation posologique
Indinavir (800 mg trois fois par jour) *[inhibiteur et substrat du CYP3A4]*	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir ASCτ ↔ Voriconazole C_{max} ↔ Voriconazole ASCτ ↔	Aucune adaptation posologique
Antibiotiques du groupe des macrolides Erythromycine (1 g deux fois par jour) *[inhibiteur du CYP3A4]* Azithromycine (500 mg une fois par jour)	Voriconazole C_{max} et ASCτ ↔ Voriconazole C_{max} et ASCτ ↔ L'effet du voriconazole sur l'érythromycine ou l'azithromycine n'est pas connu.	Aucune adaptation posologique
Acide mycophénolique (dose unique de 1 g) *[substrat de l'UDP-glucuronyl transférase]*	Acide mycophénolique C_{max} ↔ Acide mycophénolique ASC_t ↔	Aucune adaptation posologique
Prednisolone (dose unique de 60 mg) *[substrat du CYP3A4]*	Prednisolone C_{max} ↑ 11 % Prednisolone $ASC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Aucune adaptation posologique
Ranitidine (150 mg deux fois par jour) *[augmente le pH gastrique]*	Voriconazole C_{max} et ASCτ ↔	Aucune adaptation posologique

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données pertinentes disponibles sur l'utilisation de VFEND chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

VFEND ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si les bénéfices escomptés pour la mère sont clairement supérieurs aux risques encourus par le fœtus.

Femmes en âge de procréer
Les femmes en âge de procréer doivent obligatoirement utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Allaitement
L'excrétion du voriconazole dans le lait maternel n'a pas été étudiée. L'allaitement doit être interrompu dès le début du traitement par VFEND.

Fécondité
Dans une étude menée chez l'animal, aucune altération de la fertilité n'a été montrée chez les rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

VFEND a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il peut provoquer des modifications transitoires et réversibles de la vision, notamment une vision trouble, une acuité visuelle altérée/améliorée et/ou une photophobie. Les patients doivent donc éviter toute activité potentiellement dangereuse, telle que la conduite d'un véhicule ou la manipulation de machines, lorsqu'ils présentent ces symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Le profil de sécurité du voriconazole est fondé sur une banque de données globale incluant plus de 2000 sujets (dont 1655 patients inclus dans des essais cliniques et 279 dans des essais sur la prophylaxie). Il s'agit d'une population hétérogène, avec des patients présentant des hémopathies malignes, des patients infectés par le VIH et présentant des candidoses œsophagiennes et des infections fongiques réfractaires, des patients non neutropéniques avec candidémie ou aspergillose et des volontaires sains. Chez sept cent cinq (705) patients, la durée de traitement a dépassé 12 semaines dont 164 ont reçu du voriconazole pendant plus de 6 mois.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des troubles de la vision, une pyrexie, un rash, des vomissements, des nausées, des diarrhées, des maux de tête, un œdème périphérique, des anomalies des tests de la fonction hépatique, une détresse respiratoire et des douleurs abdominales.

Ces effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée lors de l'analyse des données de sécurité d'emploi en fonction de l'âge, la race ou le sexe.

Tableau des effets indésirables
Comme la plupart des études a été réalisée en ouvert, le tableau ci-dessous reprend tous les effets indésirables ayant un lien de causalité possible, par classe d'organes et par fréquence.

Les catégories de fréquence sont exprimées comme suit : Très fréquent (≥ 1/10) ; Fréquent (≥ 1/100 et < 1/10) ; Peu fréquent (≥ 1/1000 et < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 et < 1/1000) et très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables rapportés chez des sujets traités par le voriconazole :

Classe organe	**Effets indésirables**
Infections et Infestations	
Fréquent	Gastro-entérite, sinusite, gingivite
Peu fréquent	Colite pseudomembraneuse, lymphangite, péritonite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	
Fréquence indéterminée	Carcinome épidermoïde cutané*

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Agranulocytose, pancytopénie, thrombocytopénie, anémie
Peu fréquent	Coagulation intravasculaire disséminée, défaillance de la moëlle osseuse, leucopénie, lymphadénopathie, éosinophilie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Peu fréquent	Réaction anaphylactoïde
Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Insuffisance cortico-surrénalienne, hypothyroïdie
Rare	Hyperthyroïdie
Affections du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Œdème périphérique
Fréquent	Hypoglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, hallucinations, anxiété, insomnie, agitation, état confusionnel
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Convulsion, tremblements, paresthésie, hypertonie, somnolence, syncope, étourdissements
Peu fréquent	Œdème cérébral, encéphalopathie, syndrome extrapyramidal, neuropathie périphérique, ataxie, hypoesthésie, dysgueusie, nystagmus
Rare	Encéphalopathie hépatique, syndrome de Guillain-Barré
Affections oculaires	
Très fréquent	Atteintes visuelles (incluant vision trouble [voir rubrique 4.4], chromatopsie et photophobie)
Fréquent	Hémorragie rétinienne
Peu fréquent	Crise oculogyre, œdème papillaire (voir rubrique 4.4), neuropathie optique (incluant névrite optique, voir rubrique 4.4), sclérite, blépharite, diplopie
Rare	Atrophie optique, opacité cornéenne
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Hypoacousie, vertiges, acouphènes

Affections cardiaques	
Fréquent	Arythmie supraventriculaire, tachycardie, bradycardie
Peu fréquent	Fibrillation ventriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachycardie supraventriculaire, tachycardie ventriculaire
Rare	Torsades de pointes, bloc auriculo-ventriculaire complet, bloc de branche, rythme nodal
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, phlébite
Peu fréquent	Thrombophlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Détresse respiratoire
Fréquent	Syndrome de détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée
Fréquent	Dyspepsie, constipation, chéilite
Peu fréquent	Pancréatite, duodénite, glossite, oedème de la langue
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Anomalies des tests de la fonction hépatique (y compris taux d'ASAT, d'ALAT, de phosphatase alcaline, de gamma-glutamyl transpeptidase [GGT], de lactate déshydrogénase [LDH], de bilirubine)
Fréquent	Ictère, ictère cholestatique, hépatite
Peu fréquent	Insuffisance hépatique, hépatomégalie, cholécystite, cholélithiase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash
Fréquent	Dermatite exfoliative, éruption maculo-papuleuse, prurit, alopécie, érythème
Peu fréquent	Syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, angio-œdème, psoriasis, urticaire, dermatite allergique, phototoxicité, éruption maculaire, éruption papuleuse, purpura, eczéma
Rare	Pseudo-porphyrie, érythème pigmenté fixe
Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux cutané*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Dorsalgie
Peu fréquent	Arthrite
Fréquence indéterminée	Périostite*

Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Insuffisance rénale aiguë, hématurie
Peu fréquent	Nécrose tubulaire rénale, protéinurie, néphrite,
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Pyrexie
Fréquent	Douleurs thoraciques, œdème facial, asthénie, syndrome pseudogrippal, frissons
Peu fréquent	Réaction au site d'injection
Investigations	
Fréquent	Augmentation de la créatinine sérique
Peu fréquent	Allongement de l'intervalle QTc , augmentation de l'urée sérique, augmentation du taux de cholestérol

* Effets indésirables rapportés lors de l'utilisation après commercialisation

Description de certains effets indésirables

Troubles visuels
Dans les essais cliniques, les atteintes visuelles survenues avec le voriconazole ont été très fréquentes. Dans les études thérapeutiques, les troubles visuels liés au voriconazole ont été très fréquents. Dans ces études aussi bien pour un traitement court terme que long terme, environ 21 % des sujets ont présenté une perception visuelle soit altérée soit renforcée, une vision trouble, des changements de la perception des couleurs ou une photophobie. Ces troubles visuels étaient transitoires et totalement réversibles, la majorité d'entre eux ayant disparu spontanément en 60 minutes et aucun effet visuel cliniquement significatif n'a été observé. Il a semblé que ces effets s'atténuaient en cas d'administration répétée de voriconazole. Les troubles visuels étaient généralement d'intensité légère; ils n'ont que rarement entraîné un arrêt du traitement et n'étaient pas associés à des séquelles à long terme. Les troubles visuels peuvent être dus à des concentrations plasmatiques et /ou à des doses plus élevées.

Le mode d'action est inconnu, bien que le site d'action se trouve vraisemblablement dans la rétine. Au cours d'une étude chez des volontaires sains portant sur l'effet du voriconazole sur la fonction rétinienne, le voriconazole a entraîné une diminution de l'amplitude de l'onde de l'électrorétinogramme (ERG). L'ERG mesure les courants électriques dans la rétine. Les modifications de l'ERG n'ont pas progressé pendant les 29 jours de traitement et ont été complètement réversibles à l'arrêt du voriconazole.

Des cas d'effets indésirables visuels prolongés ont été rapportés lors de l'utilisation après commercialisation (voir rubrique 4.4).

Réactions dermatologiques
Les réactions dermatologiques étaient fréquentes chez les patients traités par voriconazole dans les essais cliniques. Toutefois, ces patients souffraient d'affections sous-jacentes graves et recevaient de nombreux médicaments simultanément. La plupart de ces éruptions étaient d'intensité légère à modérée. Dans de rares cas, des réactions cutanées graves ont été observées sous VFEND, y compris syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et érythème polymorphe.

Le patient qui développe une éruption cutanée doit être étroitement surveillé ; le traitement par VFEND doit être interrompu si les lésions progressent. Des réactions de photosensibilité ont été signalées, en particulier lors des traitements prolongés (voir rubrique 4.4).

Des cas de carcinomes épidermoïdes cutanés ont été rapportés chez les patients traités par VFEND au long cours ; le mécanisme n'a pas été établi (voir rubrique 4.4).

Tests de la fonction hépatique
Au cours du programme clinique de voriconazole, l'incidence globale des anomalies cliniquement significatives portant sur les transaminases était de 13,5 % (258/1918) des sujets traités par voriconazole. Les anomalies des tests de la fonction hépatique peuvent être dues à des concentrations plasmatiques et / ou à des doses plus élevées. La majorité de ces tests anormaux a été résolue au cours du traitement soit sans adaptation posologique, soit après adaptation posologique ou après arrêt du traitement.

Dans des cas peu fréquents, chez des patients présentant d'autres affections sous-jacentes sévères, le voriconazole a été impliqué dans des cas de toxicité hépatique sévère, y compris des cas d'ictère, de rares cas d'hépatite et d'insuffisance hépatique ayant entraîné la mort (voir rubrique 4.4).

Prophylaxie
Dans une étude multicentrique, comparative menée en ouvert, comparant le voriconazole à l'itraconazole dans la prophylaxie primaire chez des adultes et des adolescents receveurs d'une GCSH allogénique sans antécédents d'IFI prouvée ou probable, l'arrêt definitif du voriconazole du fait de la survenue d'EI a été rapporté chez 39,3 % des sujets, contre 39,6 % dans le bras traité par itraconazole. Les EI hépatiques apparus sous traitement ont conduit à l'arrêt definitif du médicament de l'étude chez 50 sujets (21,4 %) traités par voriconazole et chez 18 sujets (7,1 %) traités par itraconazole.

Réactions liées à la perfusion
Lors de la perfusion de voriconazole par voie intraveineuse chez des sujets sains, ont été observées, des réactions de type anaphylactoïde incluant flush, fièvre, sueurs, tachycardie, oppression thoracique, dyspnée, évanouissement, nausée, prurit et rash. Les symptômes sont apparus dès la mise en place de la perfusion (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique
La sécurité du voriconazole a été étudiée chez 285 enfants âgés de 2 à moins de 12 ans qui ont été traités avec le voriconazole dans le cadre d'études pharmacocinétiques (127 enfants) et de programmes d'usage compassionnel (158 enfants). Le profil des effets indésirables de ces 285 enfants était similaire à celui des adultes.Les données obtenues depuis la commercialisation suggèrent que les réactions cutanées (particulièrement les érythèmes) pourraient être plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes. Chez 22 patients âgés de moins de 2 ans ayant reçu du voriconazole dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel, les effets indésirables suivants (pour lesquels une relation avec le voriconazole ne pouvait être exclue) ont été rapportés : réaction de photosensibilité (1), arythmie (1), pancréatite (1), augmentation de la bilirubine sanguine (1), élévation des enzymes hépatiques (1), rash (1) et œdème papillaire (1).

Depuis la commercialisation, des cas de pancréatite ont été rapportés chez des enfants.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Au cours des études cliniques, 3 cas de surdosage accidentel se sont produits, tous chez des enfants, qui ont reçu des doses allant jusqu'à 5 fois la dose recommandée de voriconazole par voie intraveineuse. Un seul cas de photophobie d'une durée de 10 minutes a été signalé.

Il n'existe pas d'antidote connu pour le voriconazole.

Le voriconazole est hémodialysé à une clairance de 121 ml/min. Le véhicule intraveineux, la SBECD, est hémodialysé à une clairance de 55 ml/min. En cas de surdosage, l'hémodialyse peut aider à éliminer le voriconazole et la SBECD de l'organisme.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antifongiques systémiques ; dérivés triazolés, code ATC : J02AC03

Mode d'action
Le voriconazole est un antifongique triazolé. Le mode d'action principal du voriconazole est l'inhibition de la déméthylation du 14 alpha-lanostérol médiée par le cytochrome P450 fongique, phase essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol fongique. L'accumulation de 14 alpha-méthyl stérol est corrélée à la perte conséquente d'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique et peut être responsable de l'activité antifongique du voriconazole. Le voriconazole a montré une plus grande sélectivité pour les enzymes du cytochrome P450 fongiques que pour les autres systèmes enzymatiques du cytochrome P450 mammifères.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique
Dans 10 essais cliniques, la médiane des concentrations plasmatiques moyennes et maximales chez les sujets pris individuellement était respectivement de 2425 ng/ml (écart interquartile : 1193 à 4380 ng/ml) et de 3742 ng/ml (écart interquartile : 2027 à 6302 ng/ml). Aucune relation positive n'a été observée entre les concentrations plasmatiques moyennes, maximales ou minimales du voriconazole et son efficacité dans les essais cliniques et cette relation n'a pas été étudiée dans les études sur la prophylaxie.

Les analyses pharmacocinétique/pharmacodynamique des données issues des essais cliniques ont permis d'établir une relation positive entre les concentrations plasmatiques de voriconazole et les anomalies des tests de la fonction hépatique ainsi que les troubles visuels. Les adaptations de la posologie n'ont pas été étudiées dans les études sur la prophylaxie.

Efficacité clinique et sécurité
In vitro, le voriconazole présente une activité antifongique à large spectre et son activité est puissante contre les espèces de *Candida* (y compris *C. krusei* résistant au fluconazole, et les souches résistantes de *C. glabrata* et *C. albicans*) ; il a une activité fongicide contre toutes les espèces d'*Aspergillus* testées. En outre, le voriconazole a une activité fongicide *in vitro* contre les champignons pathogènes émergents, y compris *Scedosporium* et *Fusarium*, qui ne sont que partiellement sensibles aux antifongiques existants.

L'efficacité clinique du voriconazole (définie comme une réponse partielle ou complète) a été démontrée sur *Aspergillus* spp., y compris *A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger* et *A. nidulans ; Candida* spp., y compris *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis* ; et un nombre limité de *C. dubliniensis, C. inconspicua* et *C. guillermondii, Scedosporium* spp., y compris *S. apiospermum*, *S. prolificans* ; et *Fusarium* spp.

Les autres infections fongiques traitées (souvent avec une réponse partielle ou complète, voir ci-dessous le paragraphe Expérience Clinique) ont inclus des cas isolés d'infections à *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis, Blastoschizomyces capitatus, Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserohilum rostratum, Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus, Penicillium* spp. y compris *P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis* et *Trichosporon* spp., y compris les infections à *T. beigelii*.

In vitro, l'activité du voriconazole a été mise en évidence sur des isolats d'*Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladiophialophora* spp. et *Histoplasma capsulatum*. La plupart des souches étaient inhibées à des concentrations de voriconazole de l'ordre de 0,05 à 2 µg/ml.

Une activité *in vitro* a été mise en évidence contre les pathogènes suivants, mais la signification clinique de ces résultats est inconnue : *Curvularia* spp., et *Sporothrix* spp.

Valeurs critiques
Des échantillons doivent être obtenus pour culture fongique et d'autres tests de laboratoire appropriés (sérologie, histopathologie), avant de débuter le traitement afin d'isoler et d'identifier les micro-organismes responsables. Le traitement peut commencer avant que les résultats des cultures et des tests de laboratoire soient connus. Toutefois, dès que ces résultats sont disponibles, le traitement anti-infectieux doit être modifié en conséquence si nécessaire.

Les espèces les plus fréquemment responsables d'infections chez l'homme sont *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata* et *C. krusei*, toutes présentant habituellement des concentrations minimales inhibitrices (CMI) au voriconazole inférieures à 1 mg/L.

Cependant, l'activité *in vitro* du voriconazole sur les espèces de *Candida* n'est pas uniforme. Pour *C.glabrata* particulièrement, les CMI au voriconazole sont proportionnellement plus élevées pour les isolats résistants au fluconazole que pour les isolats sensibles au fluconazole. Il est donc fortement recommandé d'identifier l'espèce de *Candida*. Si un test de sensibilité à l'antifongique est disponible, les résultats des CMI peuvent être interprétés en utilisant les valeurs critiques établies par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Valeurs critiques EUCAST

Espèces de Candida	**CMI critiques (mg/L)**	
	≤S (Sensible)	**>R (Résistant)**
Candida albicans[1]	0.125	0.125
Candida tropicalis[1]	0.125	0.125
Candida parapsilosis[1]	0.125	0.125
Candida glabrata[2]	Données insuffisantes	
Candida krusei[3]	Données insuffisantes	
autres Candida spp.[4]	Données insuffisantes	

[1] Les souches avec des valeurs de CMI au dessus de la valeur critique de sensibilité (S) sont rares, ou non encore reportées. L'identification et les tests de sensibilité microbiologique sur de telles souches doivent être répétés et si le résultat est confirmé la souche doit être envoyée à un laboratoire de référence.
[2] Dans les études cliniques, la réponse au voriconazole chez les patients présentant des infections à *C. glabrata* était inférieure de 21% par rapport aux infections à *C. albicans, C. parapsilosis and C. tropicalis.* Des données *in vitro* ont montré une légère augmentation de la résistance de *C. glabrata* au voriconazole.
[3] Dans les études cliniques, la réponse au voriconazole dans les infections à *C. krusei* était similaire à *C. albicans, C. parapsilosis* et *C. tropicalis.* Toutefois, comme il n'y avait que 9 cas disponibles pour l'analyse EUCAST, il n'existe pas de données suffisantes permettant de définir des valeurs critiques pour *C. krusei*.
[4] l'EUCAST n'a pas défini de valeurs critiques au voriconazole pour les espèces non identifiées.

Expérience clinique
Dans cette rubrique, le succès clinique est défini par une réponse complète ou partielle.

Infections à *Aspergillus* - efficacité chez les patients présentant une infection à *Aspergillus* et à pronostic défavorable
Le voriconazole présente une activité fongicide *in vitro* contre *Aspergillus* spp. L'efficacité du voriconazole et son bénéfice en terme de survie comparés à l'amphotéricine B conventionnelle dans le traitement de première intention de l'aspergillose invasive aiguë ont été démontrés dans une étude ouverte, randomisée, multicentrique chez 277 patients immunodéprimés traités pendant 12 semaines. Le voriconazole était administré par voie intraveineuse avec une dose de charge de 6 mg/kg toutes les 12 heures pendant les premières 24 heures suivie par une dose d'entretien de 4 mg/kg toutes les 12 heures pendant un minimum de 7 jours. Le relais par la forme orale pouvait alors se faire avec une dose de 200 mg toutes les 12 heures. La durée médiane du traitement par voriconazole IV était

de 10 jours (écart : 2-85 jours). Après le traitement par voriconazole IV, la durée médiane de traitement par voriconazole par voie orale était de 76 jours (écart : 2-232 jours).

Une réponse globale satisfaisante (résolution partielle ou complète de toute la symptomatologie associée et de toutes les anomalies radiographiques et bronchoscopiques présentes à l'inclusion) a été observée chez 53 % des patients recevant le voriconazole versus 31 % des patients recevant le comparateur. Le taux de survie à 84 jours sous voriconazole était plus élevé de manière statistiquement significative par rapport au comparateur, et un bénéfice cliniquement et statistiquement significatif a été observé en faveur du voriconazole à la fois pour le temps de survie et le délai avant l'arrêt du traitement dû à la toxicité.

Cette étude a confirmé les observations d'une étude prospective antérieure où une issue positive chez des sujets présentant des facteurs de risque de pronostic défavorable, y compris réaction du greffon contre l'hôte et, en particulier, infections cérébrales (généralement associées à une mortalité d'environ 100 %).

Les études incluaient les aspergilloses cérébrales, sinusales, pulmonaires et disséminées chez des patients ayant subi une greffe de moelle osseuse ou d'organes, souffrant d'hémopathies malignes, de cancer ou du SIDA.

<u>Candidémies chez les patients non neutropéniques</u>
L'efficacité du voriconazole comparé au schéma amphotéricine B suivie de fluconazole dans le traitement des candidémies a été démontrée au cours d'une étude comparative en ouvert. Trois cent soixante-dix patients non neutropéniques (âgés de plus de 12 ans) présentant une candidémie documentée ont été inclus dans l'étude, parmi lesquels 248 traités par voriconazole. Neuf sujets inclus dans le groupe voriconazole et 5 inclus dans le groupe amphotéricine B suivie de fluconazole présentaient également une infection fongique profonde documentée. Les patients insuffisants rénaux ont été exclus de l'étude. La durée médiane de traitement a été de 15 jours dans les deux bras de traitement. Dans l'analyse principale, la réponse favorable évaluée en aveugle, par un comité indépendant (Data Review Committee) était définie comme étant la résolution ou l'amélioration de tous les signes et symptômes cliniques de l'infection avec éradication de *Candida* du sang et des sites profonds infectés, 12 semaines après la fin du traitement. Les patients pour lesquels aucune évaluation n'a été faite 12 semaines après la fin du traitement ont été considérés comme des échecs. Dans cette analyse, une réponse favorable a été observée chez 41 % des patients inclus dans les deux bras de traitement.

Dans une analyse secondaire, pour laquelle ont été utilisées les évaluations réalisées par le comité indépendant-au dernier temps d'évaluation (fin du traitement, 2, 6, ou 12 semaines après la fin du traitement), le voriconazole et le schéma amphotéricine B suivie de fluconazole ont montré des taux de réponse favorable de 65 % et 71 %, respectivement.

Les évaluations des réponses favorables réalisées par l'investigateur à chacun de ces temps d'évaluation sont indiquées dans le tableau suivant.

Temps d'évaluation	***Voriconazole* (N = 248)**	***Amphotéricine B→ fluconazole* (N = 122)**
En fin du traitement	178 (72 %)	88 (72 %)
2 semaines après la fin du traitement	125 (50 %)	62 (51 %)
6 semaines après la fin du traitement	104 (42 %)	55 (45 %)
12 semaines après la fin du traitement	104 (42 %)	51 (42 %)

<u>Infections réfractaires graves à *Candida*</u> :
L'étude incluait 55 patients atteints d'infections systémiques réfractaires graves à *Candida* (incluant candidémie, candidose disséminée et autre candidose invasive) pour lesquelles un traitement

antifongique antérieur, en particulier le fluconazole, s'était révélé inefficace. Une réponse favorable a été observée chez 24 patients (15 réponses complètes, 9 réponses partielles). Chez les espèces non *albicans* résistantes au fluconazole, une réponse positive a été obtenue dans 3/3 des cas d'infections à *C. krusei* (réponses complètes) et dans 6/8 descas d'infections à *C. glabrata* (5 réponses complètes, 1 réponse partielle). Des données limitées de sensibilité étayent les données d'efficacité clinique.

Infections à *Scedosporium* et *Fusarium*
Le voriconazole est efficace contre les champignons pathogènes rares suivants :

Scedosporium spp. : une réponse positive au traitement sous voriconazole a été observée chez 16 patients sur 28 (6 réponses complètes, 10 partielles) présentant une infection à *S. apiospermum* et chez 2 patients sur 7 (2 réponses partielles) présentant une infection à *S. prolificans*. En outre, une réponse positive a été signalée chez 1 patient sur 3 présentant des infections dues à plus d'un organisme y compris *Scedosporium* spp.

Fusarium spp. : 7 patients sur 17 (3 réponses complètes, 4 partielles) ont été traités avec succès par voriconazole. Parmi ces 7 patients, 3 présentaient une infection oculaire, 1 une infection sinusale et 3 une infection disséminée. Quatre autres patients présentant une fusariose avaient une infection causée par plusieurs micro-organismes. Chez 2 d'entre eux, le traitement a permis une issue favorable.

La plupart des patients traités par voriconazole contre les infections rares décrites ci-dessus s'étaient montrés intolérants ou réfractaires au traitement antifongique antérieur.

Prophylaxie primaire des Infections Fongiques Invasives – Efficacité chez les receveurs d'une GCSH sans antécédents d'IFI probable ou prouvée
Le voriconazole a été comparé à l'itraconazole en prophylaxie primaire dans une étude multicentrique, comparative menée en ouvert et portant sur des adultes et des adolescents receveurs d'une GCSH allogénique sans antécédents d'IFI prouvée ou probable. Le Succès était défini comme la capacité à poursuivre la prophylaxie par le médicament de l'étude pendant 100 jours après la GCSH (sans interruption de plus de 14 jours) et la survie sans IFI prouvée ou probable pendant 180 jours après la GCSH. Le groupe en intention de traiter modifiée (ITTm) incluait 465 receveurs d'une GCSH allogénique, dont 45 % de patients présentant une LAM. Sur l'ensemble des patients, 58 % avaient reçu un conditionnement myéloablatif. La prophylaxie par le médicament de l'étude a été démarrée immédiatement après la GCSH : 224 patients ont reçu du voriconazole et 241 de l'itraconazole. La durée médiane de la prophylaxie par le médicament de l'étude était de 96 jours pour le voriconazole et de 68 jours pour l'itraconazole dans le groupe ITTm.

Les taux de réussite et les critères secondaires sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Critères de l'étude	Voriconazole N = 224	Itraconazole N = 241	Différence de proportions et intervalle de confiance (IC) à 95 %	Valeur p
Succès à 180 jours*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0,0002**
Succès à 100 jours	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %)**	0,0006**
Prophylaxie par le médicament à l'étude pendant au moins 100 jours	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Survie à 180 jours	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0,9107
IFI prouvée ou probable développée jusqu'au jour 180	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
IFI prouvée ou probable développée jusqu'au jour 100	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0,4589
IFI prouvée ou probable développée pendant le traitement avec le médicament à l'étude	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

*   Critère principal de l'étude
** Différence de proportions, IC à 95 % et valeurs p obtenues après ajustement pour la randomisation

Les taux d'IFI apparues jusqu'au Jour 180 et le critère principal de l'étude, c'est-à-dire le Succès de la prophylaxie à 180 jours, pour les patients présentant une LAM ou sous conditionnement myéloablatif, respectivement, sont présentés dans le tableau ci-dessous :

LAM

Critères de l'étude	Voriconazole (N = 98)	Itraconazole (N = 109)	Différence de proportions et intervalle de confiance (IC) à 95 %
Taux d'IFI apparues – Jour 180	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %, 2,4 %) **
Succès à180 jours*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %, 27,7 %)***

*   Critère principal de l'étude
** Avec une marge de 5 %, la non-infériorité est démontrée
***Différence de proportions, IC à 95 % obtenus après ajustement pour la randomisation

Conditionnement myéloablatif

Critères de l'étude	Voriconazole (N = 125)	Itraconazole (N = 143)	Différence de proportions et intervalle de confiance (IC) à 95 %
Taux d'IFI apparues –Jour 180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5 % (-3,7 %, 2,7 %) **
Succès à 180 jours*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1 % (8,5 %, 31,7 %)***

*   Critère principal de l'étude
** Avec une marge de 5 %, la non-infériorité est démontrée
*** Différence de proportions, IC à 95 % obtenus après ajustement pour la randomisation

Prophylaxie secondaire des IFI – Efficacité chez les receveurs d'une GCSH avec antécédents d'IFI probable ou prouvée
Le voriconazole a été évalué dans la prophylaxie secondaire au cours d' une étude multicentrique, non comparative menée en ouvert et portant sur des adultes receveurs d'une GCSH allogénique avec antécédents d'IFI prouvée ouprobable . Le critère principal de l'étude était le taux de survenue d'IFI prouvée ou probable pendant la première année après la GCSH. Le groupe ITTm incluait 40 patients avec antécédents d'IFI, dont 31 ayant présenté une aspergillose, 5 une candidose et 4 une autre IFI. La durée médiane de la prophylaxie par le médicament de l'étude était de 95,5 jours dans le groupe ITTm.

Des IFI prouvée ou probable se sont développées chez 7,5 % (3/40) des patients pendant la première année après la GCSH incluant une candidémie, une scédosporiose (les deux étant des rechutes d'une précédente IFI) et une zygomycose. Le taux de survie était de 80,0 % (32/40) au jour 180 et de 70,0 % (28/40) à un an.

Durée du traitement
Dans les essais cliniques, 705 patients ont reçu du voriconazole pendant plus de 12 semaines ; 164 patients ont reçu du voriconazole pendant plus de 6 mois.

Population pédiatrique
Soixante et un enfants âgés de 9 mois à 15 ans présentant une infection fongique invasive avérée ou probable ont été traités par voriconazole. Cette population incluait 34 patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans et 20 patients âgés de 12 à 15 ans.

La majorité (57/61) n'avait pas répondu aux traitements antifongiques administrés antérieurement. Les essais cliniques incluaient 5 patients âgés de 12 à 15 ans, les autres patients ont reçu du voriconazole dans le cadre d'un usage compassionnel. Les maladies sous-jacentes de ces patients comprenaient des hémopathies malignes (27 patients) et la granulomatose familiale chronique (14 patients). L'infection fongique la plus fréquemment traitée était l'aspergillose (43/61 ; 70 %).

Etudes cliniques portant sur l'intervalle QTc
Une étude en cross-over, contrôlée contre placebo, randomisée, à dose unique, destinée à évaluer l'effet sur l'intervalle QTc, a été conduite chez des volontaires sains avec trois doses orales de voriconazole et de kétoconazole. Les allongements maximaux moyens du QTc, à partir de la valeur basale, ajustés par rapport au placebo, après 800, 1200 et 1600 mg de voriconazole ont été respectivement de 5.1, 4.8, 8.2 msec et de 7.0 msec après 800 mg de kétoconazole. Aucun patient, quel que soit le groupe, n'a eu d'allongement du QTc ≥ 60 msec par rapport à la valeur basale et aucun patient n'a présenté d'intervalle dépassant la valeur seuil de 500 msec pouvant être cliniquement significative.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques pharmacocinétiques générales
Le profil pharmacocinétique du voriconazole a été établi chez des sujets sains, dans des populations particulières ainsi que dans des populations de malades. Après administration orale de 200 ou 300 mg deux fois par jour pendant 14 jours chez des patients à risque d'aspergillose (principalement des patients présentant des néoplasmes malins des tissus lymphatiques ou hématopoïétiques), les caractéristiques pharmacocinétiques du médicament (absorption rapide et constante, accumulation et évolution non linéaire) correspondent à celles observées chez des sujets sains.

Le voriconazole a un profil pharmacocinétique non linéaire dû à une saturation de son métabolisme. L'exposition augmente de façon plus que proportionnelle à la dose. Il est estimé qu'en moyenne, une augmentation de la posologie orale de 200 mg 2 fois par jour à 300 mg 2 fois par jour multiplie l'exposition (ASC_τ) par 2,5. La dose d'entretien de 200 mg par voie orale (ou 100 mg pour les patients de moins de 40 kg) équivaut à une exposition à une dose de 3 mg/kg de voriconazole IV. Une dose d'entretien de 300 mg par voie orale (ou 150 mg pour les patients de moins de 40 kg) équivaut à une exposition à une dose de 4 mg/kg de voriconazole IV. Après administration des doses de charge

recommandées par voie intraveineuse ou orale, des concentrations plasmatiques proches de l'état d'équilibre sont atteintes dans les premières 24 heures suivant la prise. Sans la dose de charge, le voriconazole s'accumule après administrations répétées deux fois par jour ; des taux plasmatiques à l'état d'équilibre sont obtenus au Jour 6 chez la plupart des patients.

Absorption
Le voriconazole est absorbé rapidement et presque complètement après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) étant atteintes 1 à 2 heures après la prise. La biodisponibilité absolue du voriconazole après administration orale est d'environ 96 %. La prise simultanée de voriconazole en doses multiples et d'un repas riche en graisses réduit la C_{max} et l'ASC_{τ} de 34 et 24 % respectivement.
L'absorption du voriconazole n'est pas influencée par les changements du pH gastrique.

Distribution
Le volume de distribution à l'état d'équilibre du voriconazole est d'environ 4,6 l/kg, ce qui suggère une distribution importante dans les tissus. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 58 %.

Au cours d'un programme compassionnel, les échantillons de liquide céphalorachidien de huit patients ont montré des concentrations détectables de voriconazole chez tous ces patients.

Biotransformation
Des études *in vitro* ont montré que le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes du cytochrome hépatique P450, CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4.

La variabilité inter-individuelle du profil pharmacocinétique du voriconazole est importante.

Des études *in vivo* ont montré que le CYP2C19 joue un rôle significatif dans le métabolisme du voriconazole. Cette enzyme est caractérisée par son polymorphisme génétique. Par exemple, 15 à 20% des populations asiatiques sont à même d'être des métaboliseurs lents. Dans les populations caucasiennes et noires, la prévalence des métaboliseurs lents est de 3 à 5 %. Les études menées chez des sujets sains issus des populations caucasiennes et japonaises ont montré que les métaboliseurs lents ont, en moyenne, une exposition ($ASC\tau$) au voriconazole quatre fois supérieure à celle de leurs équivalents homozygotes métaboliseurs rapides. Les métaboliseurs rapides hétérozygotes ont une exposition au voriconazole en moyenne deux fois plus élevée que leurs équivalents homozygotes.

Le métabolite principal du voriconazole est le N-oxyde, qui représente 72 % des métabolites radio-marqués circulant dans le plasma. Ce métabolite a une activité antifongique minime, il ne contribue pas à l'efficacité globale du voriconazole.

Élimination
Le voriconazole est éliminé par métabolisation hépatique ; moins de 2 % de la dose étant excrétée sous forme inchangée dans les urines.

Après administration d'une dose radio-marquée de voriconazole, environ 80 % de la radioactivité est retrouvée dans l'urine en cas d'administrations intraveineuses répétées, et environ 83 % en cas d'administrations orales répétées. La plus grande partie (>94 %) de la radioactivité totale est excrétée dans les premières 96 heures suivant l'administration, qu'elle soit orale ou intraveineuse.

La demi-vie d'élimination terminale du voriconazole dépend de la dose administrée et est d'environ 6 heures pour une dose de 200 mg (voie orale). Le profil pharmacocinétique étant non linéaire, la demi-vie d'élimination ne permet pas de prévoir l'accumulation ou l'élimination du voriconazole.

Pharmacocinétique dans des groupes de patients particuliers

Sexe
Dans une étude à administrations répétées par voie orale, la C_{max} et l'ASC_{τ} de femmes jeunes et saines étaient respectivement de 83 % et 113 % supérieures aux valeurs observées chez des hommes jeunes (18 à 45 ans) et sains. Dans la même étude, chez les sujets âgés sains (≥ 65 ans) aucune différence significative de la C_{max} et de l'ASC_{τ} n'a été observée entre les femmes et les hommes.

Dans le programme clinique, aucune adaptation posologique n'a été effectuée en fonction du sexe. La tolérance et les concentrations plasmatiques observées chez les hommes et les femmes étaient semblables. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction du sexe.

Sujets âgés
Dans une étude à administrations répétées par voie orale, chez des sujets sains, la C_{max} et l' ASC_{τ} des hommes âgés (≥ 65 ans) étaient respectivement de 61 % et 86 % supérieures aux valeurs observées chez des hommes jeunes (18 à 45 ans). Aucune différence significative de C_{max} et d' ASC_{τ} n'a été enregistrée chez les sujets féminins sains que ces femmes soient âgées (≥ 65 ans) ou jeunes (18-45 ans).

Dans les essais cliniques, aucune adaptation posologique n'a été effectuée en fonction de l'âge. L'existence d'un rapport entre les concentrations plasmatiques et l'âge a été montrée. La tolérance était semblable chez les patients âgés et jeunes. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique
Les doses recommandées chez les enfants et les adolescents sont basées sur les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez 112 enfants immunodéprimés âgés de 2 à moins de 12 ans et 26 adolescents immunodéprimés âgés de 12 à moins de 17 ans. Des doses intraveineuses répétées de 3, 4, 6, 7 et 8 mg/kg deux fois par jour et les doses orales répétées (utilisant la poudre pour suspension buvable) de 4 mg/kg, 6 mg/kg et 200 mg deux fois par jour étaient étudiées dans 3 études phamacocinétiques pédiatriques. Les doses de charge intraveineuses de 6 mg/kg IV deux fois par jour le jour 1, suivies d'une dose intraveineuse de 4 mg/kg deux fois par jour et 300 mg en comprimés pelliculés deux fois par jour par voie orale étaient étudiées dans une étude pharmacocinétique chez des adolescents. La variabilité inter-individuelle observée chez les enfants était plus importante en comparaison aux adultes.

Une comparaison des données pharmacocinétiques des populations pédiatrique et adulte a montré que l'exposition totale prévue (ASC_{τ}) chez les enfants recevant une dose intraveineuse de charge de 9 mg/kg était comparable à celle obtenue chez les adultes recevant une dose intraveineuse de charge de 6 mg/kg. Les expositions totales prévues chez les enfants recevant des doses intraveineuses d'entretien de 4 et 8 mg/kg deux fois par jour étaient respectivement comparables à celles obtenues chez les adultes recevant 3 et 4 mg/kg par voie intraveineuse deux fois par jour. L'exposition totale prévue chez les enfants recevant une dose orale d'entretien de 9 mg/kg (maximum de 350 mg) deux fois par jour était comparable à celle obtenue chez les adultes recevant une dose orale de 200 mg deux fois par jour. Une dose intraveineuse de 8 mg/kg conduira à une exposition au voriconazole environ 2 fois plus élevée qu'une dose orale de 9 mg/kg.

Une dose d'entretien intraveineuse plus élevée chez les enfants que chez les adultes reflète une capacité d'élimination plus élevée chez les enfants due à un rapport plus élevé entre la masse hépatique et la masse corporelle. La biodisponibilité orale peut, toutefois, être limitée chez les enfants qui souffrent de malabsorption et qui présentent un très faible poids pour leur âge. Dans ce cas, l'administration du voriconazole par voie intraveineuse est recommandée.

Les expositions au voriconazole chez la majorité des adolescents étaient comparables à celles obtenues chez les adultes recevant les mêmes posologies. Cependant, une exposition plus faible a été observée chez certains jeunes adolescents ayant un faible poids corporel, par comparaison aux adultes. Il est probable que ces sujets puissent métaboliser le voriconazole de la même façon qu'un

enfant. Selon une analyse pharmacocinétique de population, les adolescents âgés de 12 à 14 ans pesant moins de 50 kg doivent recevoir les doses utilisées chez les enfants (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale
Chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal modéré à sévère (créatininémie > 2,5 mg/dl), il se produit une accumulation du véhicule intraveineux SBECD (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique
Après administration d'une dose orale unique de 200 mg de voriconazole à des patients atteints d'une cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B), l'ASC était de 233 % supérieure à celle observée chez des sujets dont la fonction hépatique était normale. La liaison protéique du voriconazole n'était pas modifiée par l'insuffisance hépatique.

Dans une étude à administrations orales répétées, l'ASC_{τ} est similaire chez des sujets présentant une cirrhose hépatique modérée (Child-Pugh B) recevant 100 mg deux fois par jour en dose d'entretien et chez des sujets ayant une fonction hépatique normale et recevant 200 mg deux fois par jour. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour les patients présentant une cirrhose hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité à doses répétées de voriconazole ont montré que le foie est l'organe cible. Une hépatotoxicité a été observée lors d'expositions plasmatiques similaires à celles obtenues à des doses thérapeutiques chez l'homme, comme avec d'autres antifongiques. Chez le rat, la souris et le chien, le voriconazole a induit également des modifications surrénaliennes minimes. Les études conventionnelles de pharmacologie, de génotoxicité ou de carcinogénicité n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'homme.

Les études de reproduction, ont montré que le voriconazole est tératogène chez le rat et embryotoxique chez le lapin après des expositions systémiques équivalentes à celles obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques. Dans les études de développement pré- et postnatal menées chez le rat à des expositions moindres que celles obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques, le voriconazole a prolongé la durée de la gestation et du travail, et a entraîné une dystocie avec une mortalité maternelle importante, et a réduit la survie périnatale des jeunes rats. Les effets sur la parturition sont probablement médiés par des mécanismes spécifiques propres aux espèces, impliquant une diminution des taux d'estradiol et correspondent à ceux observés avec d'autres antifongiques azolés. L'administration de voriconazole n'a pas entraîné d'altération de la fertilité de rats mâles ou femelles à des expositions similaires à celles obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques.

Les données précliniques concernant le véhicule intraveineux, la SBECD, indiquent que les principaux effets observés au cours des études de toxicité à doses répétées ont été une vacuolisation de l'épithélium des voies urinaires et une activation des macrophages dans le foie et les poumons. En raison du résultat positif du test GPMT (guinea pig maximisation test), le prescripteur doit tenir compte du risque d'hypersensibilité lié à la formulation intraveineuse. Les études standard de génotoxicité et de reproduction de la SBECD n'ont révélé aucun risque spécifique chez l'homme. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée sur la SBECD. Une impureté, présente dans la SBECD, s'est révélée être un alkylant mutagène, avec des signes de carcinogénicité chez le rongeur. Cette impureté doit être considérée comme une substance potentiellement carcinogène chez l'homme. A la lumière de ces données, la durée d'un traitement IV ne doit pas excéder six mois.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre pour solution pour perfusion :
Sulfobutyle éther bêta-cyclodextrine de sodium (SBECD).

Solvant pour solution pour perfusion :
Chlorure de sodium à 0,9 % dans de l'eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

VFEND ne doit pas être perfusé via la même ligne ou le même catheter simultanément à d'autres injectables intraveineux. La poche doit être contrôlée pour s'assurer que la perfusion est terminée. Lorsque la perfusion de VFEND est terminée, la ligne peut être utilisée pour l'administration d'autres injectables intraveineux.

Produits sanguins et solutions concentrées d'électrolytes en perfusion de courte durée : Les perturbations électrolytiques telles que hypokaliémie, hypomagnésemie et hypocalcémie doivent être corrigées avant d'initier un traitement par le voriconazole (voir rubriques 4.2 et 4.4) VFEND ne doit pas être administré simultanément à un produit sanguin ou à une solution concentrée d'électrolytes en perfusion de courte durée, même si les deux perfusions sont administrées via deux lignes séparées.

Perfusion de nutrition parentérale totale (NPT) :Une perfusion de nutrition parentérale totale (NPT) ne doit pas être interrompue quand elle est prescrite avec VFEND, mais elle doit être perfusée via une ligne séparée. Si une perfusion est administrée via un catheter multiple lumières, la perfusion de nutrition parentérale doit être administrée via une lumière différente de celle utilisée pour VFEND. VFEND ne doit pas être dilué avec une perfusion de bicarbonate de sodium à 4,2 %. La compatibilité avec des concentrations différentes est inconnue.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres produits que ceux spécifiés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation appliquées relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C (au réfrigérateur), à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions d'aseptie contrôlées et validées.

La stabilité chimique et physique en vigueur a été démontrée pour une durée de 24 heures entre 2°C et 8°C.

Solvant de VFEND pour solution pour perfusion :

Le solvant de VFEND pour solution pour perfusion est conditionné dans une poche pour perfusion en polypropylène stérile, à usage unique. Par conséquent, d'un point de vue microbiologique, une fois que le solvant a été extrait de la poche pour reconstituer la poudre de VFEND pour solution pour perfusion, il est ensuite réintroduit dans celle-ci, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la reconstitution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pour les conditions de conservation après la reconstitution du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La poudre et le solvant de VFEND pour solution pour perfusion sont conditionnés dans une boîte contenant :

1 flacon à usage unique en verre transparent de type I de 30 **ml fermé par un bouchon en caoutchouc et par un capuchon en aluminium scellé d'une bande plastique contenant 200 mg de VFEND, poudre pour solution**.

1 poche stérile à usage unique en polypropylène suremballée contenant le solvant de VFEND pour solution pour perfusion dans une chambre (50 mL).

1 adaptateur pour flacon stérile, à usage unique.

1 seringue stérile, à usage unique.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Utiliser uniquement les éléments fournis dans la boîte de VFEND poudre et solvant pour solution pour perfusion lors de la préparation de la perfusion.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions de reconstitution et d'utilisation :

- Ce médicament est destiné à usage unique exclusivement et la solution non utilisée doit être jetée.
- Pour préparer le flacon de VFEND pour reconstitution, retirer la bande en plastique du flacon et essuyer le haut du flacon avec un tampon antiseptique. Tenir l'adaptateur au-dessus du flacon puis l'enfoncer fermement jusqu'à ce que le flacon soit bien fixé sur l'adaptateur. La pointe de l'adaptateur pénètre dans le bouchon du flacon.
- Retirer la poche de solvant de VFEND pour solution pour perfusion du suremballage (ne pas utiliser de ciseaux ou tout autre objet tranchant). Ouvrir le port bleu de la poche de perfusion.
- La poudre de VFEND est reconstituée en utilisant la seringue fournie, spécifiquement graduée, pour aspirer 19 ml de solvant de VFEND pour solution pour perfusion (chlorure de sodium (0,9 %)) du port bleu de la poche de perfusion.
- Le solvant de VFEND pour solution pour perfusion est ensuite injecté dans le flacon après avoir retiré la seringue de la poche pour la fixer sur l'adaptateur de flacon, puis en injectant le contenu de la seringue dans le flacon.
- Cela permet d'obtenir un volume extractible de 20 ml d'une solution limpide concentrée à 10 mg/ml de voriconazole. Puis, remuer doucement la seringue fixée à l'adaptateur et le flacon pour s'assurer que la poudre de VFEND est complètement dissoute et qu'aucune particule n'est visible (ne pas agiter).
- Pour la dilution, retourner délicatement le flacon muni de l'adaptateur et de la seringue et aspirer le volume requis de solution concentrée reconstituée dans la seringue (voir le tableau ci-dessous). Seules les solutions limpides et exemptes de particules doivent être utilisées. Ne pas injecter en bolus au patient.
- Une fois la seringue réintroduite dans le port bleu de la poche de perfusion, son contenu est ensuite injecté dans la poche de perfusion pour obtenir une solution finale contenant 0,5 à 5 mg/ml de voriconazole.
- La seringue peut alors être retirée et le contenu de la poche de perfusion mélangé en retournant doucement la poche plusieurs fois. La poche doit être contrôlée attentivement pour s'assurer qu'elle est exempte de particules. La seringue, le flacon et l'adaptateur pour flacon peuvent alors être jetés.

Si le volume de solution de VFEND requis comme décrit dans le tableau ci-dessous nécessite l'utilisation de plusieurs flacons pour obtenir la dose correspondant à un poids corporel donné, plusieurs kits de perfusion doivent être utilisés. Les instructions doivent être respectées pour la reconstitution, la dilution et l'administration de chaque kit. Chaque kit est exclusivement destiné à un usage unique .

Si plusieurs flacons sont requis, chacun d'eux doit être administré en utilisant une poche de chlorure de sodium stérile distincte.

Pour l'administration, le port à visser situé au bas de la poche de perfusion doit être ouvert pour y brancher la tubulure de perfusion et la purger. Le contenu de la poche de perfusion est dès lors prêt à être perfusé au patient.

La poche de perfusion doit être contrôlée pour s'assurer que la totalité de son contenu a été perfusé, notamment si la même tubulure intraveineuse doit aussi être utilisée pour la perfusion successive d'autres médicaments. Aucun autre produit ne doit être introduit dans la poche de perfusion.

Volume requis de solution à diluerVFEND à 10 mg/ml

Poids (kg)	**Volume de solution à diluer VFEND (10 mg/ml) requis pour :**				
	Dose de 3 mg/kg (nombre de flacons)	**Dose de 4 mg/kg (nombre de flacons)**	**Dose de 6 mg/kg (nombre de flacons)**	**Dose de 8 mg/kg(nombre de flacons)**	**Dose de 9 mg/kg (nombre de flacons)**
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

Des informations complémentaires sont fournies pour les médecins et autres professionnels de santé à la fin de la notice.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Royaume-Uni.

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/212/027

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de premiere autorisation : 21 mars 2002
Date de renouvellement de l'autorisation : 21 février 2012

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VFEND 40 mg/ml poudre pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de suspension buvable contient 40 mg de voriconazole après reconstitution avec de l'eau. Chaque flacon contient 3 g de voriconazole

Excipient à effet notoire : chaque ml de suspension contient 0,54 g de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable
Poudre blanche à blanc cassé

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le voriconazole est un antifongique triazolé à large spectre et est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus dans les indications suivantes :

Traitement des aspergilloses invasives.

Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques.

Traitement des infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistant au fluconazole.

Traitement des infections fongiques graves à *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp.

VFEND doit être principalement administré aux patients, atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital.

Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Les perturbations électrolytiques telles qu'une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypocalcémie doivent être surveillées et corrigées, si nécessaire, avant le début et pendant le traitement par voriconazole (voir rubrique 4.4).

VFEND est aussi disponible en comprimés pelliculés dosés à 50 mg et 200 mg , en poudre pour solution pour perfusion dosée à 200 mg et en poudre et solvant pour solution pour perfusion dosée à 200 mg.

Traitement
Adultes
Le traitement doit être débuté avec soit la dose de charge spécifique de la forme intraveineuse ou celle de la forme orale de VFEND, afin d'obtenir le premier jour des concentrations plasmatiques proches

de l’état d’équilibre. Compte tenu de la biodisponibilité orale élevée (96 % ; voir rubrique 5.2), le relais par la forme orale peut se faire quand le tableau clinique le permettra.

Des informations détaillées sur les recommandations posologiques figurent dans le tableau suivant :

	Voie intraveineuse	**Suspension buvable**	
		Patients de 40 kg et plus*	Patients de moins de 40 kg*
Dose de charge (pendant les premières 24 heures)	6 mg/kg toutes les 12 heures	400 mg (10 ml) toutes les 12 heures	200 mg (5 ml) toutes les 12 heures
Dose d’entretien (après les premières 24 heures)	4 mg/kg deux fois par jour	200 mg (5 ml) deux fois par jour	100 mg (2,5 ml) deux fois par jour

*Cela s’applique également aux patients âgés de 15 ans et plus.

<u>Durée du traitement</u>
La durée du traitement doit être la plus courte possible en fonction de la réponse clinique et mycologique observée chez le patient. Une exposition au long cours au voriconazole sur une durée supérieure à 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque (voir rubriques 4.4 et 5.1).

<u>Adaptation de la dose (Adultes)</u>
Si la réponse du patient au traitement n’est pas suffisante, la dose d’entretien peut être augmentée à 300 mg deux fois par jour pour l’administration orale. Chez les patients de moins de 40 kg, la dose orale peut être augmentée à 150 mg deux fois par jour.

Si le patient ne tolère pas le traitement à une dose plus forte, réduire la dose orale par paliers de 50 mg pour revenir à la dose d’entretien de 200 mg deux fois par jour (ou 100 mg deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg).

En cas d’utilisation en prophylaxiee, voir ci-dessous.

Enfants (de 2 à < 12 ans) et jeunes adolescents de poids faible (de 12 à 14 ans et < 50 kg)
Pour les jeunes adolescents de poids faible (de 12 à 14 ans et < 50 kg), la dose de voriconazole doit être la même que pour les enfants car leur métabolisme du voriconazole est plus proche de celui des enfants que de celui des adultes.
La posologie recommandée est la suivante :

	Voie intraveineuse	**Voie orale**
Dose de charge (pendant les premières 24 heures)	9 mg/kg toutes les 12 heures	Non recommandée
Dose d’entretien (après les premières 24 heures)	8 mg/kg deux fois par jour	9 mg/kg deux fois par jour (dose maximale de 350 mg deux fois par jour)

Note : Selon une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez 112 enfants immunodéprimés âgés de 2 à < 12 ans et 26 adolescents immunodéprimés âgés de 12 à < 17 ans.

Il est recommandé d’initier le traitement par voie intraveineuse. La voie orale doit être envisagée uniquement après une amélioration clinique significative. Il doit être noté qu’une dose intraveineuse de 8 mg/kg conduira à une exposition au voriconazole environ 2 fois plus élevée qu’une dose orale de 9 mg/kg.

Ces recommandations posologiques pour la forme oraleschez les enfants sont basées sur des études dans lesquelles voriconazole a été administré sous forme de poudre pour suspension buvable, La bioéquivalence entre la poudre pour suspension buvable et les comprimés n'a pas été étudiée dans une population pédiatrique. Compte tenu d'un temps de transit gastro-intestinal supposé limité chez les enfants, l'absorption des comprimés peut être différente chez les enfants par rapport aux patients adultes. Il est par conséquent recommandé d'utiliser la forme suspension buvable chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans.

Tous les autres adolescents (de 12 à 14 ans et ≥ 50 kg ; de 15 à 17 ans sans condition de poids)
La dose de voriconazole est la même que chez les adultes.

Adaptation de la posologie (Enfants [de 2 à < 12 ans] et jeunes adolescents de poids faible [de 12 à 14 ans et < 50 kg])
Si la réponse du patient au traitement est insuffisante, la posologie peut être augmentée par paliers de 1 mg/kg (ou par paliers de 50 mg si la dose orale maximale de 350 mg était utilisée initialement). Si le patient ne tolère pas le traitement, réduire la posologie par paliers de 1 mg/kg (ou par paliers de 50 mg si la dose orale maximale de 350 mg était utilisée initialement).

L'utilisation chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans ayant une insuffisance hépatique ou rénale n'a pas été étudiée (voir rubriques 4.8 et 5.2).

Prophylaxie chez les Adultes et les Enfants
La prophylaxie doit être instaurée le jour de la greffe et peut être administrée jusqu'à 100 jours après celle-ci. Elle doit être aussi courte que possible, sa durée dépendant du risque de développement d'une infection fongique invasive (IFI), défini par une neutropénie ou une immunosuppression. Elle ne peut être poursuivie jusqu'à 180 jours après la greffe qu'en cas d'immunosuppression persistante ou de réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) (voir rubrique 5.1).

Posologie
La posologie recommandée pour la prophylaxie est la même que pour le traitement dans les groupes d'âges respectifs. Voir les tableaux de traitement ci-dessus.

Durée de la prophylaxie
La sécurité d'emploi et l'efficacité du voriconazole utilisé au-delà de 180 jours n'ont pas été étudiées de manière adéquate dans les essais cliniques.

L'utilisation du voriconazole en prophylaxie pendant plus de 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Les instructions suivantes s'appliquent à la fois au Traitement curatif et à la Prophylaxie.

Adaptation posologique
Pour une utilisation prophylactique, les adaptations posologiques ne sont pas recommandées en cas d'efficacité insuffisante ou d'événements indésirables liés au traitement. En cas d'événements indésirables liés au traitement, l'arrêt du voriconazole et le recours à d'autres agents antifongiques doivent être envisagés (voir rubriques 4 4et 4.8).

Adaptations posologiques en cas de co-administration
La phénytoïne peut être administrée simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée de 200 mg à 400 mg par voie orale, deux fois par jour (de 100 mg à 200 mg par voie orale, deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg), voir rubriques 4.4 et 4.5.

L'association du voriconazole avec la rifabutine doit si possible être évitée. Cependant, si l'association est absolument nécessaire, la dose d'entretien du voriconazole peut être augmentée de 200 mg à 350 mg par voie orale, deux fois par jour (de 100 mg à 200 mg par voie orale, deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg), voir rubriques 4.4 et 4.5.

L'éfavirenz peut être administré simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 400 mg toutes les 12 heures et si la dose d'éfavirenz est diminuée de 50 %, soit à 300 mg une fois par jour. Lorsque le traitement par voriconazole est arrêté, la dose initiale d'éfavirenz doit être rétablie (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Patients âgés
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Patients insuffisants rénaux
La pharmacocinétique du voriconazole administré par voie orale n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'administration orale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère (Voir rubrique 5.2).

Le voriconazole est hémodialysé à une clairance de 121 ml/min. Une hémodialyse de 4 heures n'élimine pas une quantité suffisante de voriconazole pour justifier une adaptation posologique.

Patients insuffisants hépatiques
Il est recommandé d'utiliser les doses de charge standards mais de diviser par deux la dose d'entretien chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B) recevant du voriconazole (voir rubrique 5.2).

Le Voriconazole n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique chronique sévère (Child-Pugh C).

On ne dispose que de données limitées sur la sécurité de VFEND chez les patients présentant des valeurs anormales des tests de la fonction hépatique (aspartate aminotransférase [ASAT], alanine aminotransférase [ALAT], phosphatase alcaline [PAL] ou bilirubine totale > 5 fois la limite supérieure de la normale).

Le voriconazole a été associé à des élévations des résultats des tests de la fonction hépatique et à des signes cliniques de lésions hépatiques, comme l'ictère et doit être utilisé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère seulement si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus. Les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave doivent être étroitement surveillés en raison de la toxicité du médicament (voir rubrique 4.8).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de VFEND chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration
La suspension buvable de VFEND doit être prise au moins une heure avant ou deux heures après un repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Administration concomitante avec des substrats du CYP3A4, la terfénadine, l'astémizole, le cisapride, le pimozide ou la quinidine car une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante avec la rifampicine, la carbamazépine ou le phénobarbital car ces médicaments sont susceptibles de diminuer de manière significative les concentrations plasmatiques de voriconazole (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de doses standards de voriconazole avec des doses d'éfavirenz supérieures ou égales à 400 mg une fois par jour est contre-indiquée car l'éfavirenz diminue significativement les concentrations plasmatiques de voriconazole chez les sujets sains à ces doses. Le voriconazole est également responsable d'une augmentation significative des concentrations plasmatiques d'éfavirenz (voir rubrique 4.5, pour des doses plus faibles voir rubrique 4.4).

Administration concomitante avec des doses élevées de ritonavir (400 mg et plus deux fois par jour) car le ritonavir diminue significativement les concentrations plasmatiques de voriconazole chez les sujets sains à cette dose (voir rubrique 4.5, pour des doses plus faibles voir rubrique 4.4).

Administration concomitante avec des alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine), substrats du CYP3A4, car une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner de l'ergotisme (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante avec le sirolimus, car le voriconazole est susceptible d'augmenter de manière significative les concentrations plasmatiques de sirolimus (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante avec le millepertuis (*Hypericum perforatum*) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité
Il convient d'être prudent en cas d'administration de VFEND chez des patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité à d'autres azolés (voir aussi rubrique 4.8).

Système cardiovasculaire
Le voriconazole a été associé à un allongement de l'intervalle QTc. De rares cas de torsades de pointes ont été rapportés chez des patients traités par voriconazole présentant des facteurs de risque ayant pu y contribuer tels que des antécédents de chimiothérapie cardiotoxique, de cardiomyopathie, d'hypokaliémie et la prise de médicaments concomitants. Le voriconazole doit être administré avec prudence chez les patients présentant des conditions potentiellement pro-arythmogènes, telles que :

- Allongement du QTc congénital ou acquis.
- Cardiomyopathie, en particulier en présence d'une insuffisance cardiaque.
- Bradycardie sinusale.
- Présence d'arythmie symptomatique.
- **Médicament concomitant connu pour allonger l'intervalle QTc.**
- Les perturbations électrolytiques telles qu'une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypocalcémie doivent être surveillées et corrigées, si nécessaire, avant le début et au cours du traitement par voriconazole (voir rubrique 4.2). Une étude a évalué chez des volontaires sains l'effet sur l'intervalle QTc de doses uniques de voriconazole allant jusqu'à 4 fois la dose journalière usuelle. Aucun patient n'a présenté d'intervalle dépassant la valeur seuil de 500 msec, valeur pouvant être cliniquement significative (voir rubrique 5.1).

Toxicité hépatique
Au cours des essais cliniques, des cas peu fréquents de réactions hépatiques sévères sont survenus lors du traitement par voriconazole (y compris hépatite clinique, cholestase et insuffisance hépatique fulminante, incluant des décès). Les cas de réactions hépatiques ont été observés principalement chez des patients présentant d'autres affections sous-jacentes graves (principalement hémopathies malignes). Des réactions hépatiques transitoires, comme des hépatites et des ictères sont survenues chez des patients ne présentant pas d'autre facteur de risque identifiable. Les troubles hépatiques ont généralement été réversibles à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Surveillance de la fonction hépatique
Il convient de surveiller étroitement l'apparition d'une toxicité hépatique chez les patients recevant VFEND. La prise en charge des patients doit inclure une évaluation en laboratoire de la fonction hépatique (en particulier de l'ASAT et de l'ALAT) au début du traitement par VFEND et au moins une fois par semaine pendant le premier mois de traitement. La durée du traitement doit être aussi courte que possible. Cependant, si, après évaluation du rapport bénéfice-risque, le traitement est poursuivi (voir rubrique 4.2), la fréquence de la surveillance pourra être diminuée à une fois par mois si aucune modification des tests de la fonction hépatique n'est observée.

En cas d'élévation significative des tests de la fonction hépatique, le traitement par VFEND doit être interrompu, à moins que l'évaluation médicale du rapport bénéfice-risque du traitement ne justifie sa poursuite.

La surveillance de la fonction hépatique doit être effectuée chez les enfants et les adultes.

Effets indésirables visuels
Des cas d'effets indésirables visuels prolongés ont été rapportés, incluant une vision trouble, une névrite optique et un œdème papillaire (voir rubrique 4.8).

Effets indésirables rénaux
Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été observés chez des patients atteints de pathologies graves traités par VFEND. Les patients sous voriconazole sont susceptibles d'être traités simultanément par des médicaments néphrotoxiques et de présenter des affections concomitantes pouvant conduire à une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.8).

Surveillance de la fonction rénale
Les patients doivent être surveillés afin de détecter toute anomalie de la fonction rénale. Cette surveillance doit comprendre une évaluation en laboratoire, en particulier de la créatinine sérique.

Surveillance de la fonction pancréatique
Les patients, particulièrement les enfants, qui présentent des facteurs de risque de pancréatite aiguë (par exemple chimiothérapie récente, greffe de cellules souches hématopoïétiques [GCSH]), doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par VFEND. La surveillance de l'amylase ou de la lipase sérique est à envisager dans cette situation clinique.

Effets indésirables cutanés
A de rares occasions, certains patients ont développé des réactions cutanées exfoliatives, telles que le syndrome de Stevens-Johnson, lors d'un traitement par VFEND. En cas d'éruption cutanée, le patient doit être étroitement surveillé et VFEND doit être interrompu si les lésions progressent .

VFEND a également été associé à des cas de phototoxicité et de pseudo-porphyrie. Il est recommandé à tous les patients, y compris les enfants, de ne pas s'exposer au soleil pendant le traitement par VFEND et de prendre des mesures appropriées telles que le port de vêtements pour se protéger ou l'utilisation d'écrans solaires ayant un indice de protection (IP) élevé.

Traitement à long terme
Une exposition au long cours au voriconazole (traitement curatif ou prophylactique) sur une durée supérieure à 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque. Les médecins doivent par conséquent envisager la nécessité de limiter l'exposition à VFEND (voir rubriques 4.2 et 5.1). Les événements indésirables sévères suivants ont été signalés lors d'un traitement à long terme par VFEND :

Des cas de carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) ont été rapportés chez des patients, certains d'entre eux avaient rapporté des réactions phototoxiques auparavant. En cas de survenue de réactions phototoxiques, un avis pluridisciplinaire doit être demandé, et le patient doit être adressé à un dermatologue. L'arrêt de VFEND et le recours à d'autres agents antifongiques doivent être envisagés. Un bilan dermatologique doit être pratiqué de façon systématique et régulière, si le traitement par

VFEND est poursuivi malgré l'apparition de lésions associées à une phototoxicité, afin de permettre le dépistage et la prise en charge précoces de lésions précancéreuses. VFEND doit être arrêté en présence de lésions cutanées précancéreuses ou d'un carcinome épidermoïde de la peau.

Des cas de périostite non infectieuse avec élévation des taux de fluorure et de phosphatases alcalines ont été rapportés chez des patients transplantés. Si un patient développe une douleur du squelette et présente des clichés radiologiques compatibles avec une périostite, l'arrêt de VFEND doit être envisagé après avis pluridisciplinaire.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité chez les enfants de moins de deux ans n'a pas été établie (voir rubriques 4.8 et 5.1). Le voriconazole est indiqué chez les enfants à partir de deux ans. La fonction hépatique doit être surveillée chez les enfants et les adultes. La biodisponibilité orale peut être limitée chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans qui souffrent de malabsorption et qui présentent un très faible poids corporel pour leur âge. Dans ce cas, l'administration du voriconazole par voie intraveineuse est recommandée.

La fréquence des réactions de phototoxicité est plus élevée dans la population pédiatrique. L'évolution vers un CEC ayant été rapportée, des mesures strictes de photoprotection sont nécessaires dans cette population de patients. Chez les enfants présentant des lésions de photovieillissement telles que des lentigos ou des éphélides, il est recommandé d'éviter de s'exposer au soleil et d'effectuer une surveillance dermatologique, même après l'arrêt du traitement.

Prophylaxie
En cas d'événements indésirables liés au traitement (hépatotoxicité, réactions cutanées sévères incluant une phototoxicité et un CEC, troubles visuels prolongés ou sévères et périostite), l'arrêt du voriconazole et le recours à d'autres agents antifongiques doivent être envisagés.

Phénytoïne (substrat de l'isoenzyme CYP2C9 et inducteur puissant du CYP450)
Une surveillance étroite des concentrations de phénytoïne est recommandée en cas d'administration concomitante avec la phénytoïne et le voriconazole. L'administration concomitante de voriconazole et de phénytoïne doit être évitée sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru (voir rubrique 4.5).

Efavirenz (inducteur du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4)
Lors de l'administration concomitante de voriconazole et d'éfavirenz, la dose de voriconazole doit être augmentée à 400 mg toutes les 12 heures et la dose d'éfavirenz doit être diminuée à 300 mg toutes les 24 heures (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).

Rifabutine (inducteur puissant du CYP450)
Une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des effets indésirables liés à la rifabutine (par exemple uvéite) est recommandée en cas d'administration concomitante de rifabutine et de voriconazole. L'administration concomitante de voriconazole et de rifabutine doit être évitée sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru (voir rubrique 4.5).

Ritonavir (inducteur puissant du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4)
L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à faible dose (100 mg deux fois par jour) doit être évitée sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient justifie l'utilisation du voriconazole (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Evérolimus (substrat du CYP3A4, substrat de la glycoprotéine P)
L'administration concomitante de voriconazole et d'évérolimus n'est pas recommandée car il est attendu que le voriconazole augmente significativement les concentrations d'évérolimus. Les données sont actuellement insuffisantes pour recommander une adaptation posologique dans cette situation (voir rubrique 4.5).

Méthadone (substrat du CYP3A4)
Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à la méthadone, incluant un allongement de l'intervalle QTc, est recommandée en cas d'administration concomitante avec le voriconazole, en raison de l'augmentation des taux de méthadone après administration concomitante avec le voriconazole. Une réduction de la posologie de la méthadone peut être nécessaire (voir rubrique 4.5).

Opiacés d'action rapide (substrat du CYP3A4)
Une réduction de la dose d'alfentanil, de fentanyl et des autres opiacés d'action rapide, de structure similaire à l'alfentanil et métabolisés par le CYP3A4 (par exemple sufentanil) doit être envisagée lors de l'administration concomitante avec le voriconazole (voir rubrique 4.5). Puisque l'administration concomitante de l'alfentanil avec le voriconazole prolonge la demi-vie de l'alfentanil de 4 fois et que d'après la publication d'une étude indépendante, l'administration concomitante de voriconazole et de fentanyl a entraîné une augmentation de l'ASC0-∞ moyenne du fentanyl, une surveillance fréquente des effets indésirables associés aux opiacés (incluant une plus longue période de surveillance respiratoire) peut être nécessaire.

Opiacés d'action longue (substrat du CYP3A4)
Une réduction de la dose d'oxycodone et des autres opiacés d'action longue métabolisés par le CYP3A4 (par exemple hydrocodone) doit être envisagée lors de l'administration concomitante avec le voriconazole. Une surveillance fréquente des effets indésirables associés aux opiacés peut être nécessaire (voir rubrique 4.5).

Fluconazole (inhibiteur du CYP2C9, CYP2C19 et du CYP3A4)
L'administration orale concomitante du voriconazole et du fluconazole a entraîné une augmentation significative de la Cmax et de l'ASC_{τ} du voriconazole chez des sujets sains. La réduction de la dose et/ou de la fréquence du voriconazole et du fluconazole qui permettrait d'éliminer cet effet n'a pas été établie. Une surveillance des effets indésirables associés au voriconazole est recommandée lorsque le voriconazole est administré à la suite du fluconazole (voir rubrique 4.5).

VFEND poudre pour suspension buvable contient du saccharose et ne doit pas être administré aux patients présentant de rares troubles héréditaires d'intolérance au fructose, un déficit en sucrase-isomaltase ou une malabsorption du glucose-galactose.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P450 et inhibe leur activité. Les inhibiteurs ou les inducteurs de ces isoenzymes peuvent respectivement augmenter ou réduire les concentrations plasmatiques du voriconazole et le voriconazole peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par ces isoenzymes du CYP450.

Sauf spécification contraire, toutes les études d'interaction ont été conduites chez des sujets sains adultes de sexe masculin après administrations multiples de 200 mg de voriconazole par voie orale deux fois par jour jusqu'à l'obtention de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques. Ces résultats sont applicables aux autres populations et aux autres voies d'administration.

Le voriconazole doit être administré avec prudence chez les patients ayant un traitement concomitant connu pour allonger l'intervalle QTc. L'administration concomitante est contre-indiquée lorsqu'il existe également un risque que le voriconazole augmente les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par les isoenzymes du CYP3A4 (certains antihistaminiques, la quinidine, le cisapride, le pimozide), (voir ci-dessous et rubrique 4.3).

Tableau des interactions
Les interactions entre le voriconazole et d'autres médicaments sont mentionnées dans le tableau ci-dessous. La direction de la flèche pour chaque paramètre pharmacocinétique est basée sur la valeur de l'intervalle de confiance à 90 % du ratio de la moyenne géométrique, située à l'intérieur (↔), en

dessous (↓) ou au-dessus (↑) de la fourchette 80-125 %. L'astérisque (*) indique une interaction réciproque. ASC_τ, ASC_t et $ASC_{0-\infty}$ représentent respectivement une aire sous la courbe sur un intervalle de dosage, du temps 0 à un temps avec une mesure détectable et du temps 0 à l'infini.

Les interactions dans le tableau sont présentées dans l'ordre suivant : contre-indications, interactions nécessitant une adaptation posologique, interactions nécessitant une surveillance clinique et/ou biologique étroite, et enfin interactions pharmacocinétiques non significatives mais pouvant présenter un intérêt clinique dans ce domaine thérapeutique.

Médicament ***[Mécanisme de l'interaction]***	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Astemizole, cisapride, pimozide, quinidine et terfenadine *[substrats CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, l'augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Carbamazépine et barbituriques d'action longue (p.ex., phénobarbital, méphobarbital) *[puissants inducteurs du cytochrome P450]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, la carbamazépine et les barbituriques d'action longue sont susceptibles de diminuer significativement les concentrations plasmatiques du voriconazole.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Efavirenz (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse) *[inducteur du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4]* Efavirenz 400 mg une fois par jour administré avec 200 mg de voriconazole deux fois par jour* Efavirenz 300 mg par jour administré avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour*	Efavirenz C_{max} ↑ 38 % Efavirenz ASCτ ↑ 44 % Voriconazole C_{max} ↓ 61 % Voriconazole ASCτ ↓ 77 % Comparativement à 600 mg d'éfavirenz une fois par jour, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz ASCτ ↑ 17 % Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↑ 23% Voriconazole ASCτ ↓ 7%	L'utilisation de doses standards de voriconazole avec des doses d'éfavirenz de 400 mg une fois par jour ou plus est **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3). Le voriconazole peut être administré avec l'éfavirenz, si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 400 mg deux fois par jour et la dose d'éfavirenz est diminuée à 300 mg une fois par jour. Lorsque le traitement par voriconazole est arrêté, la dose initiale d'éfavirenz doit être rétablie (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Médicament *[Mécanisme de l'interaction]*	**Interaction Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas d'administration concomitante**
Alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple ergotamine et dihydroergotamine) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des alcaloïdes de l'ergot de seigle et d'entraîner de l'ergotisme.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Rifabutine *[inducteur puissant du CYP450]* 300 mg une fois par jour 300 mg une fois par jour (administré avec 350 mg de voriconazole deux fois par jour)* 300 mg une fois par jour (administré avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour)*	Voriconazole C_{max} ↓ 69 % Voriconazole ASCτ ↓ 78 % Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↓ 4% Voriconazole ASCτ ↓ 32% Rifabutine C_{max} ↑ 195% Rifabutine ASCτ ↑ 331% Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↑ 104% Voriconazole ASCτ ↑ 87%	L'administration concomitante de voriconazole et de rifabutine doit être évitée sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru. La dose d'entretien du voriconazole peut être augmentée à 5 mg/kg par voie intraveineuse deux fois par jour ou de 200 mg à 350 mg par voie orale deux fois par jour (100 mg à 200 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg) (voir rubrique 4.2). Une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des effets indésirables liés à la rifabutine (p.ex. uvéite) est recommandée en cas d'administration concomitante de rifabutine et de voriconazole.
Rifampicine (600 mg une fois par jour) *[puissant inducteur du CYP450]*	Voriconazole C_{max} ↓ 93 % Voriconazole ASCτ ↓ 96%	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Ritonavir (inhibiteur de la protéase) *[puissant inducteur du CYP450 ; substrat et inhibiteur du CYP3A4]* Dose élevée (400 mg deux fois par jour) Dose faible (100 mg deux fois par jour)*	Ritonavir C_{max} and ASCτ ↔ Voriconazole C_{max} ↓ 66 % Voriconazole ASCτ ↓ 82 % Ritonavir C_{max} ↓ 25 % Ritonavir ASCτ ↓13 % Voriconazole C_{max} ↓ 24 % Voriconazole ASCτ ↓ 39 %	L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à dose élevée (400 mg et plus deux fois par jour) est **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3). L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à faible dose (100 mg deux fois par jour) doit être évitée, sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient justifie l'utilisation du voriconazole.

Médicament *[Mécanisme de l'interaction]*	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Millepertuis *[inducteur du CYP450, inducteur de la glycoprotéine P]* 300 mg trois fois par jour (administré avec une dose unique de 400 mg de voriconazole)	D'après la publication d'une étude indépendante, Voriconazole $ASC_{0-\infty}$ ↓ 59 %	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Evérolimus *[substrat du CYP3A4, substrat de la glycoprotéine P]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations plasmatiques d'évérolimus.	L'administration concomitante de voriconazole et d'évérolimus n'est pas recommandée car le voriconazole augmente significativement les concentrations d'évérolimus. (voir rubrique 4.4).
Fluconazole (200 mg une fois par jour) *[inhibiteur du CYP2C9, CYP2C19 et du CYP3A4]*	Voriconazole C_{max} ↑ 57 % Voriconazole ASCτ ↑ 79 % Fluconazole C_{max} non déterminée Fluconazole ASCτ non déterminée	La réduction de la dose et/ou de la fréquence du voriconazole et du fluconazole qui permettrait d'éliminer cet effet n'ont pas été établies. Une surveillance des effets indésirables associés au voriconazole est recommandée si le voriconazole est administré à la suite du fluconazole.
Phénytoïne *[substrat du CYP2C9 et inducteur puissant du CYP450]* 300 mg une fois par jour 300 mg une fois par jour (administré avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour)*	Voriconazole C_{max} ↓ 49 % Voriconazole ASCτ ↓ 69 % Phénytoïne C_{max} ↑ 67 % Phénytoïne ASCτ ↑ 81 % Comparativement à 200 mg de Voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↑ 34% Voriconazole ASCτ ↑ 39%	L'administration concomitante de voriconazole et de phénytoïne doit être évitée, sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru. Une surveillance étroite des taux plasmatiques de phénytoïne est recommandée. La phénytoïne peut être administrée simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 5 mg/kg deux fois par jour par voie intraveineuse ou de 200 mg à 400 mg par voie orale deux fois par jour (ou de 100 mg à 200 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg) (voir rubrique 4.2).

Médicament ***[Mécanisme de l'interaction]***	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Anticoagulants Warfarine (30 mg en dose unique, administré avec 300 mg de voriconazole deux fois par jour) *[substrat du CYP2C9]* Autres coumarines orales (par exemple phenprocoumone, acénocoumarol) *[substrats du CYP2C9 et du CYP3A4]*	 Le temps de prothrombine a été augmenté au maximum d'environ 2 fois. Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des coumarines et donc d'augmenter le temps de prothrombine.	 Une surveillance étroite du temps de prothrombine ou d'autres tests appropriés de l'anticoagulation est recommandée et la posologie des anticoagulants doit être ajustée en conséquence.
Benzodiazépines (par exemple, midazolam, triazolam, alprazolam) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des benzodiazépines qui sont métabolisées par le CYP3A4 et d'induire une action sédative prolongée.	Une réduction de la dose des benzodiazépines doit être envisagée.

Médicament ***[Mécanisme de l'interaction]***	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Immunosuppresseurs *[substrats du CYP3A4]* Sirolimus (dose unique de 2 mg) Ciclosporine (chez des transplantés rénaux stables, recevant un traitement chronique de ciclosporine) Tacrolimus (dose unique de 0,1 mg/kg)	 D'après la publication d'une étude indépendante, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 fois Sirolimus $ASC_{0-\infty}$ ↑ 11 fois Ciclosporine C_{max} ↑ 13 % Ciclosporine $ASC\tau$ ↑ 70 % Tacrolimus C_{max} ↑ 117 % Tacrolimus ASC_t ↑ 221 %	 L'administration concomitante de voriconazole et de sirolimus est **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3). Lorsqu'un traitement par voriconazole est initié chez un patient déjà traité par ciclosporine, il est recommandé de diviser par deux la dose de ciclosporine et de surveiller étroitement les concentrations de ciclosporine. Des concentrations élevées de ciclosporine ont été associées à une néphrotoxicité. Quand le traitement par voriconazole est interrompu, les concentrations de ciclosporine doivent être étroitement surveillées et la dose augmentée si nécessaire. Lorsqu'un traitement par voriconazole est initié chez un patient déjà traité par tacrolimus, il est recommandé de diviser par trois la dose de tacrolimus et de surveiller étroitement les concentrations du tacrolimus. Des concentrations augmentées de tacrolimus ont été associées à une néphrotoxicité. Quand le traitement par voriconazole est interrompu, les concentrations de tacrolimus doivent être étroitement surveillées et la dose augmentée si nécessaire.
Opiacés d'action longue *[substrats du CYP3A4]* Oxycodone (dose unique de 10 mg)	 D'après la publication d'une étude indépendante, Oxycodone C_{max} ↑ 1,7 fois Oxycodone $ASC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 fois	Une réduction de la posologie de l'oxycodone et des autres opiacés d'action longue métabolisés par CYP3A4 (par exemple hydrocodone) doit être envisagée. Une surveillance fréquente des effets indésirables associés aux opiacés peut être nécessaire.

Médicament ***[Mécanisme de l'interaction]***	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Méthadone (32-100 mg une fois par jour) *[substrat du CYP3A4]*	R-méthadone (active) C_{max} ↑ 31 % R-méthadone (active) ASCτ ↑ 47 % S-méthadone C_{max} ↑ 65 % S-méthadone ASCτ ↑ 103 %	Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à l'administration de méthadone, incluant un allongement de l'intervalle QTc, est recommandée. Une réduction de la posologie de la méthadone peut être nécessaire.
Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens (AINS) *[substrats du CYP2C9]* Ibuprofène (dose unique de 400 mg) Diclofénac (dose unique de 50 mg)	S-Ibuprofène C_{max} ↑ 20 % S-Ibuprofène $ASC_{0-\infty}$ ↑ 100 % Diclofénac C_{max} ↑ 114 % Diclofénac $ASC_{0-\infty}$ ↑ 78 %	Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à l'administration des AINS est recommandée. Une réduction de la posologie des AINS peut être nécessaire.
Oméprazole (40 mg une fois par jour)* *[inhibiteur du CYP2C19 ; substrat du CYP2C19 et du CYP3A4]*	Oméprazole C_{max} ↑ 116 % Oméprazole ASCτ ↑ 280 % Voriconazole C_{max} ↑ 15 % Voriconazole ASCτ ↑ 41 % D'autres inhibiteurs de la pompe à protons, substrats du CYP2C19, peuvent également être inhibés par le voriconazole et ce qui peut entraîner des augmentations des concentrations plasmatiques de ces médicaments.	Aucune adaptation de la posologie du voriconazole n'est recommandée. Lorsqu'un traitement par voriconazole est initié chez un patient recevant déjà de l'oméprazole à des doses de 40 mg ou plus, il est recommandé de diviser par deux la dose d'oméprazole.
Contraceptifs oraux * *[substrats du CYP3A4; inhibiteur du CYP2C19]* Noréthisterone/éthinylestradiol (1 mg/0,035 mg une fois par jour)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36 % Ethinylestradiol ASCτ ↑ 61 % Noréthisterone C_{max} ↑ 15 % Noréthisterone ASCτ ↑ 53 % Voriconazole C_{max} ↑ 14 % Voriconazole ASCτ ↑ 46 %	Une surveillance des effets indésirables liés à l'administration des contraceptifs oraux, en plus de ceux associés au voriconazole, est recommandée.
Opiacés d'action rapide *[substrats du CYP3A4]* Alfentanil (dose unique de 20 µg/kg, administré avec de la naloxone) Fentanyl (dose unique de 5 µg/kg)	D'après la publication d'une étude indépendante, Alfentanil $ASC_{0-\infty}$ ↑ 6 fois D'après la publication d'une étude indépendante, Fentanyl $ASC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 fois	Une réduction de la posologie d'alfentanil, de fentanyl et d'autres opiacés d'action rapide, de structure similaire à l'alfentanil et métabolisés par le CYP3A4 (p.ex. sufentanil) doit être envisagée. Une surveillance prolongée et fréquente de l'apparition de dépression respiratoire et d'autres effets indésirables associés aux opiacés est recommandée.

Médicament ***[Mécanisme de l'interaction]***	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Statines (p.ex. lovastatine) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des statines qui sont métabolisées par le CYP3A4 et qui pourraient entraîner une rhabdomyolyse.	Une réduction de la posologie des statines doit être envisagée.
Sulfonylurées (p.ex. tolbutamide, glipizide, glyburide) *[substrats du CYP2C9]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des sulfonylurées et donc de provoquer une hypoglycémie.	Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. Une réduction de la posologie des sulfonylurées doit être envisagée.
Alcaloïdes de la pervenche (p.ex., vincristine et vinblastine) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des alcaloïdes de la pervenche et provoquer une neurotoxicité.	Une réduction de la posologie des alcaloïdes de la pervenche doit être envisagée.
Autres inhibiteurs de la protéase du VIH (p.ex., saquinavir, amprenavir et nelfinavir)* *[substrats et inhibiteurs du CYP3A4]*	N'a pas été cliniquement étudié. Des études *in vitro* ont montré que le voriconazole pouvait inhiber le métabolisme des inhibiteurs de la protéase du VIH et que le métabolisme du voriconazole pouvait être inhibé par les inhibiteurs de la protéase du VIH.	Une surveillance étroite des signes de toxicité médicamenteuse et/ou de perte d'efficacité et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (p.ex. delavirdine, névirapine)* *[substrats du CYP3A4 ; inducteurs ou inhibiteurs du CYP450]*	N'a pas été cliniquement étudié. Des études *in vitro* ont montré que le métabolisme du voriconazole pouvait être inhibé par les INNTI et que le voriconazole pouvait inhiber le métabolisme des INNTI. Les résultats de l'effet de l'éfavirenz sur le voriconazole suggèrent que le métabolisme du voriconazole pourrait être induit par les INNTI.	Une surveillance étroite des signes de toxicité médicamenteuse et/ou de perte d'efficacité et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires.
Cimétidine (400 mg deux fois par jour) *[inhibiteur non spécifique du CYP450 et augmente le pH gastrique]*	Voriconazole C_{max} ↑ 18 % Voriconazole ASCτ ↑ 23 %	Aucune adaptation posologique
Digoxine (0,25 mg une fois par jour) *[substrat de la glycoprotéine P]*	Digoxine C_{max} ↔ Digoxine ASCτ ↔	Aucune adaptation posologique
Indinavir (800 mg trois fois par jour) *[inhibiteur et substrat du CYP3A4]*	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir ASCτ ↔ Voriconazole C_{max} ↔ Voriconazole ASCτ ↔	Aucune adaptation posologique

Médicament *[Mécanisme de l'interaction]*	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas de d'administration concomitante**
Antibiotiques du groupe des macrolides Erythromycine (1 g deux fois par jour) *[inhibiteur du CYP3A4]* Azithromycine (500 mg une fois par jour)	 Voriconazole C_{max} et ASCτ ↔ Voriconazole C_{max} et ASCτ ↔ L'effet du voriconazole sur l'érythromycine ou l'azithromycine n'est pas connu.	Aucune adaptation posologique
Acide mycophénolique (dose unique de 1 g) *[substrat de l'UDP-glucuronyl transférase]*	Acide mycophénolique C_{max} ↔ Acide mycophénolique ASC_t ↔	Aucune adaptation posologique
Prednisolone (dose unique de 60 mg) *[substrat du CYP3A4]*	Prednisolone C_{max} ↑ 11 % Prednisolone $ASC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Aucune adaptation posologique
Ranitidine (150 mg deux fois par jour) *[augmente le pH gastrique]*	Voriconazole C_{max} et ASCτ ↔	Aucune adaptation posologique

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données pertinentes disponibles sur l'utilisation de VFEND chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

VFEND ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si les bénéfices escomptés pour la mère sont clairement supérieurs aux risques encourus par le fœtus.

Femmes en âge de procréer
Les femmes en âge de procréer doivent obligatoirement utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Allaitement
L'excrétion du voriconazole dans le lait maternel n'a pas été étudiée. L'allaitement doit être interrompu dès le début du traitement par VFEND.

Fécondité
Dans une étude menée chez l'animal, aucune altération de la fertilité n'a été montrée chez les rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

VFEND a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il peut provoquer des modifications transitoires et réversibles de la vision, notamment une vision trouble, une acuité visuelle altérée/améliorée et/ou une photophobie. Les patients doivent donc éviter toute activité potentiellement dangereuse, telle que la conduite d'un véhicule ou la manipulation de machines, lorsqu'ils présentent ces symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Le profil de sécurité du voriconazole est fondé sur une banque de données globale incluant plus de 2000 sujets (dont 1655 patients inclus dans des essais cliniques et 279 dans des essais sur la prophylaxie). Il s'agit d'une population hétérogène, avec des patients présentant des hémopathies malignes, des patients infectés par le VIH et présentant des candidoses œsophagiennes et des infections fongiques réfractaires, des patients non neutropéniques avec candidémie ou aspergillose et des volontaires sains. Chez sept cent cinq (705) patients, la durée de traitement a dépassé 12 semaines dont 164 ont reçu du voriconazole pendant plus de 6 mois.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des troubles de la vision, une pyrexie, un rash, des vomissements, des nausées, des diarrhées, des maux de tête, un œdème périphérique, des anomalies des tests de la fonction hépatique, une détresse respiratoire et des douleurs abdominales.

Ces effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée lors de l'analyse des données de sécurité d'emploi en fonction de l'âge, la race ou le sexe.

Tableau des effets indésirables
Comme la plupart des études a été réalisée en ouvert, le tableau ci-dessous reprend tous les effets indésirables ayant un lien de causalité possible, par classe d'organes et par fréquence.

Les catégories de fréquence sont exprimées comme suit : Très fréquent (≥ 1/10) ; Fréquent (≥ 1/100 et < 1/10) ; Peu fréquent (≥ 1/1000 et < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 et < 1/1000) et très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables rapportés chez des sujets traités par le voriconazole :

Classe organe	**Effets indésirables**
Infections et Infestations	
Fréquent	Gastro-entérite, sinusite, gingivite
Peu fréquent	Colite pseudomembraneuse, lymphangite, péritonite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	
Fréquence indéterminée	Carcinome épidermoïde cutané*
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Agranulocytose, pancytopénie, thrombocytopénie, anémie
Peu fréquent	Coagulation intravasculaire disséminée, défaillance de la moëlle osseuse, leucopénie, lymphadénopathie, éosinophilie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Peu fréquent	Réaction anaphylactoïde

Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Insuffisance cortico-surrénalienne, hypothyroïdie
Rare	Hyperthyroïdie
Affections du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Œdème périphérique
Fréquent	Hypoglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, hallucinations, anxiété, insomnie, agitation, état confusionnel
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Convulsion, tremblements, paresthésie, hypertonie, somnolence, syncope, étourdissements
Peu fréquent	Œdème cérébral, encéphalopathie, syndrome extrapyramidal, neuropathie périphérique, ataxie, hypoesthésie, dysgueusie, nystagmus
Rare	Encéphalopathie hépatique, syndrome de Guillain-Barré
Affections oculaires	
Très fréquent	Atteintes visuelles (incluant vision trouble [voir rubrique 4.4], chromatopsie et photophobie)
Fréquent	Hémorragie rétinienne
Peu fréquent	Crise oculogyre, œdème papillaire (voir rubrique 4.4), neuropathie optique (incluant névrite optique, voir rubrique 4.4), sclérite, blépharite, diplopie
Rare	Atrophie optique, opacité cornéenne
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Hypoacousie, vertiges, acouphènes
Affections cardiaques	
Fréquent	Arythmie supraventriculaire, tachycardie, bradycardie
Peu fréquent	Fibrillation ventriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachycardie supraventriculaire, tachycardieventriculaire
Rare	Torsades de pointes, bloc auriculo-ventriculaire complet, bloc de branche, rythme nodal
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, phlébite
Peu fréquent	Thrombophlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Détresse respiratoire
Fréquent	Syndrome de détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire

Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée
Fréquent	Dyspepsie, constipation, chéilite
Peu fréquent	Pancréatite, duodénite, glossite, oedème de la langue
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Anomalies des tests de la fonction hépatique (y compris taux d'ASAT, d'ALAT, de phosphatase alcaline, de gamma-glutamyl transpeptidase [GGT], de lactate déshydrogénase [LDH], de bilirubine)
Fréquent	Ictère, ictère cholestatique, hépatite
Peu fréquent	Insuffisance hépatique, hépatomégalie, cholécystite, cholélithiase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash
Fréquent	Dermatite exfoliative, éruption maculo-papuleuse, prurit, alopécie, érythème
Peu fréquent	Syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, angio-œdème, psoriasis, urticaire, dermatite allergique, phototoxicité, éruption maculaire, éruption papuleuse, purpura, eczéma
Rare	Pseudo-porphyrie, érythème pigmenté fixe
Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux cutané*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Dorsalgie
Peu fréquent	Arthrite
Fréquence indéterminée	Périostite*
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Insuffisance rénale aiguë, hématurie
Peu fréquent	Nécrose tubulaire rénale, protéinurie, néphrite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Pyrexie
Fréquent	Douleurs thoraciques, œdème facial, asthénie, syndrome pseudogrippal, frissons
Peu fréquent	Réaction au site d'injection
Investigations	
Fréquent	Augmentation de la créatinine sérique
Peu fréquent	Allongement de l'intervalle QTc , augmentation de l'urée sérique, augmentation du taux de cholestérol

* Effets indésirables rapportés lors de l'utilisation après commercialisation

Description de certains effets indésirables

Dysgueusie
Dans les données provenant des trois études de bioéquivalence utilisant la forme poudre pour suspension buvable, 12 (14 %) patients ont présenté une dysgueusie liée au traitement.

Troubles visuels
Dans les essais cliniques, les atteintes visuelles survenues avec le voriconazole ont été très fréquentes. Dans les études thérapeutiques, les troubles visuels liés au voriconazole ont été très fréquents. Dans ces études, aussi bien pour un traitement court terme que long terme, environ 21% des sujets ont présenté une perception visuelle soit altérée soit renforcée, une vision trouble, des changements de la perception des couleurs ou une photophobie. Ces troubles visuels étaient transitoires et totalement réversibles, la majorité d'entre eux ayant disparu spontanément en 60 minutes et aucun effet visuel cliniquement significatif n'a été observé. Il a semblé que ces effets s'atténuaient en cas d'administration répétée de voriconazole. Les troubles visuels étaient généralement d'intensité légère; ils n'ont que rarement entraîné un arrêt du traitement et n'étaient pas associés à des séquelles à long terme. Les troubles visuels peuvent être dus à des concentrations plasmatiques et / ou à des doses plus élevées.

Le mode d'action est inconnu, bien que le site d'action se trouve vraisemblablement dans la rétine. Au cours d'une étude chez des volontaires sains portant sur l'effet du voriconazole sur la fonction rétinienne, le voriconazole a entraîné une diminution de l'amplitude de l'onde de l'électrorétinogramme (ERG). L'ERG mesure les courants électriques dans la rétine. Les modifications de l'ERG n'ont pas progressé pendant les 29 jours de traitement et ont été complètement réversibles à l'arrêt du voriconazole.

Des cas d'effets indésirables visuels prolongés ont été rapportés lors de l'utilisation après commercialisation (voir rubrique 4.4).

Réactions dermatologiques
Les réactions dermatologiques étaient fréquentes chez les patients traités par voriconazole dans les essais cliniques. Toutefois, ces patients souffraient d'affections sous-jacentes graves et recevaient de nombreux médicaments simultanément. La plupart de ces éruptions étaient d'intensité légère à modérée. Dans de rares cas, des réactions cutanées graves ont été observées sous VFEND, y compris syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et érythème polymorphe.

Le patient qui développe une éruption cutanée doit être étroitement surveillé ; le traitement par VFEND doit être interrompu si les lésions progressent. Des réactions de photosensibilité ont été signalées, en particulier lors des traitements prolongés (voir rubrique 4.4).

Des cas de carcinomes épidermoïdes cutanés ont été rapportés chez les patients traités par VFEND au long cours ; le mécanisme n'a pas été établi (voir rubrique 4.4).

Tests de la fonction hépatique
Au cours du programme clinique de voriconazole, l'incidence globale des anomalies cliniquement significatives portant sur les transaminases était de 13,5 % (258/1918) des sujets traités par voriconazole. Les anomalies des tests de la fonction hépatique peuvent être dues à des concentrations plasmatiques et / ou à des doses plus élevées. La majorité de ces tests anormaux a été résolue au cours du traitement soit sans adaptation posologique, soit après adaptation posologique ou après arrêt du traitement.

Dans des cas peu fréquents, chez des patients présentant d'autres affections sous-jacentes sévères, le voriconazole a été impliqué dans des cas de toxicité hépatique sévère, y compris des cas d'ictère, de rares cas d'hépatite et d'insuffisance hépatique ayant entraîné la mort (voir rubrique 4.4).

Prophylaxie
Dans une étude multicentrique, comparative menée en ouvert, comparant le voriconazole à l'itraconazole dans la prophylaxie primaire chez des adultes et des adolescents receveurs d'une GCSH allogénique sans antécédents d'IFI prouvée ou probable, l'arrêt definitif du voriconazole du fait de la survenue d'EI a été rapporté chez 39,3 % des sujets, contre 39,6 % dans le bras traité par itraconazole. Les EI hépatiques apparus sous traitement ont conduit à l'arrêt definitif du médicament de l'étude chez 50 sujets (21,4 %) traités par voriconazole et chez 18 sujets (7,1 %) traités par itraconazole.

Population pédiatrique
La sécurité du voriconazole a été étudiée chez 285 enfants âgés de 2 à moins de 12 ans qui ont été traités avec le voriconazole dans le cadre d'études pharmacocinétiques (127 enfants) et de programmes d'usage compassionnel (158 enfants). Le profil des effets indésirables de ces 285 enfants était similaire à celui des adultes.Les données obtenues depuis la commercialisation suggèrent que les réactions cutanées (particulièrement les érythèmes) pourraient être plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes. Chez 22 patients âgés de moins de 2 ans ayant reçu du voriconazole dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel, les effets indésirables suivants (pour lesquels une relation avec le voriconazole ne pouvait être exclue) ont été rapportés : réaction de photosensibilité (1), arythmie (1), pancréatite (1), augmentation de la bilirubine sanguine (1), élévation des enzymes hépatiques (1), rash (1) et œdème papillaire (1).

Depuis la commercialisation, des cas de pancréatite ont été rapportés chez des enfants.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Au cours des études cliniques, 3 cas de surdosage accidentel se sont produits, tous chez des enfants, qui ont reçu des doses allant jusqu'à 5 fois la dose recommandée de voriconazole par voie intraveineuse. Un seul cas de photophobie d'une durée de 10 minutes a été signalé.

Il n'existe pas d'antidote connu pour le voriconazole.

Le voriconazole est hémodialysé à une clairance de 121 ml/min. En cas de surdosage, l'hémodialyse peut aider à éliminer le voriconazole de l'organisme.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antifongiques systémiques, dérivés triazolés, code ATC : J02AC03.

Mode d'action
Le voriconazole est un antifongique triazolé. Le mode d'action principal du voriconazole est l'inhibition de la déméthylation du 14 alpha-lanostérol médiée par le cytochrome P450 fongique, phase essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol fongique. L'accumulation de 14 alpha-méthyl stérol est corrélée à la perte conséquente d'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique et peut être responsable de l'activité antifongique du voriconazole. Le voriconazole a montré une plus grande sélectivité pour les enzymes du cytochrome P450 fongiques que pour les autres systèmes enzymatiques du cytochrome P450 mammifères.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique
Dans 10 essais cliniques, la médiane des concentrations plasmatiques moyennes et maximales chez les sujets pris individuellement était respectivement de 2425 ng/ml (écart

interquartile : 1193 à 4380 ng/ml) et de 3742 ng/ml (écart interquartile : 2027 à 6302 ng/ml). Aucune relation positive n'a été observée entre les concentrations plasmatiques moyennes, maximales ou minimales du voriconazole et son efficacité dans les essais cliniques et cette relation n'a pas été étudiée dans les études sur la prophylaxie.

Les analyses pharmacocinétique/pharmacodynamique des données issues des essais cliniques ont permis d'établir une relation positive entre les concentrations plasmatiques de voriconazole et les anomalies des tests de la fonction hépatique ainsi que les troubles visuels. Les adaptations de la posologie n'ont pas été étudiées dans les études sur la prophylaxie.

Efficacité clinique et sécurité
In vitro, le voriconazole présente une activité antifongique à large spectre et son activité est puissante contre les espèces de *Candida* (y compris *C. krusei* résistant au fluconazole, et les souches résistantes de *C. glabrata* et *C. albicans*) ; il a une activité fongicide contre toutes les espèces d'*Aspergillus* testées. En outre, le voriconazole a une activité fongicide *in vitro* contre les champignons pathogènes émergents, y compris *Scedosporium* et *Fusarium*, qui ne sont que partiellement sensibles aux antifongiques existants.

L'efficacité clinique du voriconazole (définie comme une réponse partielle ou complète) a été démontrée sur *Aspergillus* spp., y compris *A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger* et *A. nidulans ; Candida* spp.*,* y compris *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis* ; et un nombre limité de *C. dubliniensis, C. inconspicua* et *C. guillermondii, Scedosporium* spp. y compris *S. apiospermum*, *S. prolificans* ; et *Fusarium* spp.

Les autres infections fongiques traitées (souvent avec une réponse partielle ou complète), ont inclus des cas isolés d'infections à *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis, Blastoschizomyces capitatus, Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserohilum rostratum, Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus, Penicillium* spp., y compris *P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis* et *Trichosporon* spp., y compris les infections à *T. beigelii*.

In vitro, l'activité du voriconazole a été mise en évidence sur des isolats d'*Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladiophialophora* spp. et *Histoplasma capsulatum*. La plupart des souches étaient inhibées à des concentrations de voriconazole de l'ordre de 0,05 à 2 µg/ml.

Une activité *in vitro* a été mise en évidence contre les pathogènes suivants, mais la signification clinique de ces résultats est inconnue : *Curvularia* spp. et *Sporothrix* spp.

Valeurs critiques
Des échantillons doivent être obtenus pour culture fongique et d'autres tests de laboratoire appropriés (sérologie, histopathologie), avant de débuter le traitement, afin d'isoler et d'identifier les micro-organismes responsables. Le traitement peut commencer avant que les résultats des cultures et des tests de laboratoire soient connus. Toutefois, dès que ces résultats sont disponibles, le traitement anti-infectieux doit être modifié en conséquence si nécessaire.

Les espèces les plus fréquemment responsables d'infections chez l'homme sont *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata* et *C. krusei*, toutes présentant habituellement des concentrations minimales inhibitrices (CMI) au voriconazole inférieures à 1 mg/L.

Cependant l'activité *in vitro* du voriconazole sur les espèces de *Candida* n'est pas uniforme. Pour *C.glabrata* particulièrement, les CMI au voriconazole sont proportionnellement plus élevées pour les isolats résistants au fluconazole que pour les isolats sensibles au fluconazole. Il est donc fortement recommandé d'identifier l'espèce de *Candida*. Si un test de sensibilité à l'antifongique est disponible, les résultats des CMI peuvent être interprétés en utilisant les valeurs critiques établies par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Valeurs critiques EUCAST

Espèces de Candida	CMI critiques (mg/L)	
	≤S (Sensible)	>R (Résistant)
Candida albicans[1]	0.125	0.125
Candida tropicalis[1]	0.125	0.125
Candida parapsilosis[1]	0.125	0.125
Candida glabrata[2]	Données insuffisantes	
Candida krusei[3]	Données insuffisantes	
autres Candida spp.[4]	Données insuffisantes	

[1] Les souches avec des valeurs de CMI au dessus de la valeur critique de sensibilité (S) sont rares, ou non encore reportées. L'identification et les tests de sensibilité microbiologique sur de telles souches doivent être répétés et si le résultat est confirmé la souche doit être envoyée à un laboratoire de référence.
[2] Dans les études cliniques, la réponse au voriconazole chez les patients présentant des infections à *C. glabrata* était inférieure de 21% par rapport aux infections à *C. albicans, C. parapsilosis and C. tropicalis.* Des données *in vitro* ont montré une légère augmentation de la résistance de *C. glabrata* au voriconazole.
[3] Dans les études cliniques, la réponse au voriconazole dans les infections à *C. krusei* était similaire à *C. albicans, C. parapsilosis* et *C. tropicalis.* Toutefois, comme il n'y avait que 9 cas disponibles pour l'analyse EUCAST, il n'existe pas de données suffisantes permettant de définir des valeurs critiques pour *C. krusei*.
[4] l'EUCAST n'a pas défini de valeurs critiques au voriconazole pour les espèces non identifiées.

Expérience clinique
Dans cette rubrique, le succès clinique est défini par une réponse complète ou partielle.

Infections à *Aspergillus* - efficacité chez les patients présentant une infection à *Aspergillus* et à pronostic défavorable
Le voriconazole présente une activité fongicide *in vitro* contre *Aspergillus* spp. L'efficacité du voriconazole et son bénéfice en terme de survie comparés à l'amphotéricine B conventionnelle dans le traitement de première intention de l'aspergillose invasive aiguë ont été démontrés dans une étude ouverte, randomisée, multicentrique chez 277 patients immunodéprimés traités pendant 12 semaines.

Le voriconazole était administré par voie intraveineuse avec une dose de charge de 6 mg/kg toutes les 12 heures pendant les premières 24 heures suivie par une dose d'entretien de 4 mg/kg toutes les 12 heures pendant un minimum de 7 jours. Le relais par la forme orale pouvait alors se faire avec une dose de 200 mg toutes les 12 heures. La durée médiane du traitement par voriconazole IV était de 10 jours (écart : 2-85 jours). Après le traitement par voriconazole IV, la durée médiane de traitement par voriconazole par voie orale était de 76 jours (écart : 2-232 jours).

Une réponse globale satisfaisante (résolution partielle ou complète de toute la symptomatologie associée et de toutes les anomalies radiographiques et bronchoscopiques présentes à l'inclusion) a été observée chez 53% des patients recevant le voriconazole versus 31% des patients recevant le comparateur. Le taux de survie à 84 jours sous voriconazole était plus élevé de manière statistiquement significative par rapport au comparateur, et un bénéfice cliniquement et statistiquement significatif a été observé en faveur du voriconazole à la fois pour le temps de survie et le délai avant l'arrêt du traitement dû à la toxicité.

Cette étude a confirmé les observations d'une étude prospective antérieure où une issue positive chez des sujets présentant des facteurs de risque de pronostic défavorable, y compris réaction du greffon contre l'hôte et, en particulier, infections cérébrales (généralement associées à une mortalité d'environ 100%).

Les études incluaient les aspergilloses cérébrales, sinusales, pulmonaires et disséminées chez des patients ayant subi une greffe de moelle osseuse ou d'organes, souffrant d'hémopathies malignes, de cancer ou du SIDA.

Candidémies chez les patients non neutropéniques
L'efficacité du voriconazole comparé au schéma amphotéricine B suivie de fluconazole dans le traitement des candidémies a été démontrée au cours d'une étude comparative en ouvert. Trois cent soixante-dix patients non neutropéniques (âgés de plus de 12 ans) présentant une candidémie documentée ont été inclus dans l'étude, parmi lesquels 248 traités par voriconazole. Neuf sujets inclus dans le groupe voriconazole et 5 inclus dans le groupe amphotéricine B suivie de fluconazole présentaient également une infection fongique profonde documentée. Les patients insuffisants rénaux ont été exclus de l'étude. La durée médiane de traitement a été de 15 jours dans les deux bras de traitement. Dans l'analyse principale, la réponse favorable évaluée en aveugle, par un comité indépendant (Data Review Committee) était définie comme étant la résolution ou l'amélioration de tous les signes et symptômes cliniques de l'infection avec éradication de *Candida* du sang et des sites profonds infectés, 12 semaines après la fin du traitement. Les patients pour lesquels aucune évaluation n'a été faite 12 semaines après la fin du traitement ont été considérés comme des échecs. Dans cette analyse, une réponse favorable a été observée chez 41 % des patients inclus dans les deux bras de traitement.

Dans une analyse secondaire, pour laquelle ont été utilisées les évaluations réalisées par le comité indépendant-au dernier temps d'évaluation (fin du traitement, 2, 6, ou 12 semaines après la fin du traitement), le voriconazole et le schéma amphotéricine B suivie de fluconazole ont montré des taux de réponse favorable de 65 % et 71 %, respectivement.

Les évaluations des réponses favorables réalisées par l'investigateur à chacun de ces temps d'évaluation sont indiquées dans le tableau suivant.

Temps d'évaluation	***Voriconazole* (N = 248)**	***Amphotéricine B→ fluconazole* (N = 122)**
En fin du traitement	178 (72 %)	88 (72 %)
2 semaines après la fin du traitement	125 (50 %)	62 (51 %)
6 semaines après la fin du traitement	104 (42 %)	55 (45 %)
12 semaines après la fin du traitement	104 (42 %)	51 (42 %)

Infections réfractaires graves à *Candida :*
L'étude incluait 55 patients atteints d'infections systémiques réfractaires graves à *Candida* (incluant candidémie, candidose disséminée et autre candidose invasive) pour lesquelles un traitement antifongique antérieur, en particulier le fluconazole, s'était révélé inefficace. Une réponse favorable a été observée chez 24 patients (15 réponses complètes, 9 réponses partielles). Chez les espèces non *albicans* résistantes au fluconazole, une réponse positive a été obtenue dans 3/3 des cas d'infections à *C. krusei* (réponses complètes) et dans 6/8 des cas d'infections à *C. glabrata* (5 réponses complètes, 1 réponse partielle). Des données limitées de sensibilité étayent les données d'efficacité clinique.

Infections à *Scedosporium* et *Fusarium*
Le voriconazole est efficace contre les champignons pathogènes rares suivants :

Scedosporium spp. : une réponse positive au traitement sous voriconazole a été observée chez 16 patients sur 28 (6 réponses complètes, 10 partielles) présentant une infection à *S. apiospermum* et chez 2 patients sur 7 (2 réponses partielles) présentant une infection à *S. prolificans*. En outre, une réponse positive a été signalée chez 1 patient sur 3 présentant des infections dues à plus d'un organisme y compris *Scedosporium* spp.

Fusarium spp. : 7 patients sur 17 (3 réponses complètes, 4 partielles) ont été traités avec succès par voriconazole. Parmi ces 7 patients, 3 présentaient une infection oculaire, 1 une infection sinusale et 3 une infection disséminée. Quatre autres patients présentant une fusariose avaient une infection causée par plusieurs micro-organismes. Chez 2 d'entre eux, le traitement a permis une issue favorable.

La plupart des patients traités par voriconazole contre les infections rares décrites ci-dessus s'étaient montrés intolérants ou réfractaires au traitement antifongique antérieur.

Prophylaxie primaire des Infections Fongiques Invasives – Efficacité chez les receveurs d'une GCSH sans antécédents d'IFI probable ou prouvée
Le voriconazole a été comparé à l'itraconazole en prophylaxie primaire dans une étude multicentrique, comparative menée en ouvert et portant sur des adultes et des adolescents receveurs d'une GCSH allogénique sans antécédents d'IFI prouvée ou probable. Le Succès était défini comme la capacité à poursuivre la prophylaxie par le médicament de l'étude pendant 100 jours après la GCSH (sans interruption de plus de 14 jours) et la survie sans IFI prouvée ou probable pendant 180 jours après la GCSH. Le groupe en intention de traiter modifiée (ITTm) incluait 465 receveurs d'une GCSH allogénique, dont 45 % de patients présentant une LAM. Sur l'ensemble des patients, 58 % avaient reçu un conditionnement myéloablatif. La prophylaxie par le médicament de l'étude a été démarrée immédiatement après la GCSH : 224 patients ont reçu du voriconazole et 241 de l'itraconazole. La durée médiane de la prophylaxie par le médicament de l'étude était de 96 jours pour le voriconazole et de 68 jours pour l'itraconazole dans le groupe ITTm.

Les taux de réussite et les critères secondaires sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Critères de l'étude	**Voriconazole N = 224**	**Itraconazole N = 241**	**Différence de proportions et intervalle de confiance (IC) à 95 %**	**Valeur p**
Succès à 180 jours*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0,0002**
Succès à 100 jours	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %)**	0,0006**
Prophylaxie par le médicament à l'étude pendant au moins 100 jours	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Survie à 180 jours	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0,9107
IFI prouvée ou probable développée jusqu'au jour 180	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
IFI prouvée ou probable développée jusqu'au jour 100	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0,4589
IFI prouvée ou probable développée pendant le traitement avec le médicament à l'étude	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

* Critère principal de l'étude
** Différence de proportions, IC à 95 % et valeurs p obtenues après ajustement pour la randomisation

Les taux d'IFI apparues jusqu'au Jour 180 et le critère principal de l'étude, c'est-à-dire le Succès de la prophylaxie à 180 jours, pour les patients présentant une LAM ou sous conditionnement myéloablatif, respectivement, sont présentés dans le tableau ci-dessous :

LAM

Critères de l'étude	**Voriconazole (N = 98)**	**Itraconazole (N = 109)**	**Différence de proportions et intervalle de confiance (IC) à 95 %**
Taux d'IFI apparues – Jour 180	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %, 2,4 %) **

Succès à180 jours*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %, 27,7 %)***

* Critère principal de l'étude
** Avec une marge de 5 %, la non-infériorité est démontrée
***Différence de proportions, IC à 95 % obtenus après ajustement pour la randomisation

Conditionnement myéloablatif

Critères de l'étude	**Voriconazole (N = 125)**	**Itraconazole (N = 143)**	**Différence de proportions et intervalle de confiance (IC) à 95 %**
Taux d'IFI apparues –Jour 180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5 % (-3,7 %, 2,7 %) **
Succès à 180 jours*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1 % (8,5 %, 31,7 %)***

* Critère principal de l'étude
** Avec une marge de 5 %, la non-infériorité est démontrée
*** Différence de proportions, IC à 95 % obtenus après ajustement pour la randomisation

Prophylaxie secondaire des IFI – Efficacité chez les receveurs d'une GCSH avec antécédents d'IFI probable ou prouvée
Le voriconazole a été évalué dans la prophylaxie secondaire au cours d' une étude multicentrique, non comparative menée en ouvert et portant sur des adultes receveurs d'une GCSH allogénique avec antécédents d'IFI prouvée ouprobable . Le critère principal de l'étude était le taux de survenue d'IFI prouvée ou probable pendant la première année après la GCSH. Le groupe ITTm incluait 40 patients avec antécédents d'IFI, dont 31 ayant présenté une aspergillose, 5 une candidose et 4 une autre IFI. La durée médiane de la prophylaxie par le médicament de l'étude était de 95,5 jours dans le groupe ITTm.

Des IFI prouvée ou probable se sont développées chez 7,5 % (3/40) des patients pendant la première année après la GCSH incluant une candidémie, une scédosporiose (les deux étant des rechutes d'une précédente IFI) et une zygomycose. Le taux de survie était de 80,0 % (32/40) au jour 180 et de 70,0 % (28/40) à un an.

Durée du traitement
Dans les essaiscliniques, 705 patients ont reçu du voriconazole pendant plus de 12 semaines ; 164 patients ont reçu du voriconazole pendant plus de 6 mois.

Population pédiatrique
Soixante et un enfants âgés de 9 mois à 15 ans présentant une infection fongique invasive avérée ou probable ont été traités par voriconazole. Cette population incluait 34 patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans et 20 patients âgés de 12 à 15 ans.

La majorité (57/61) n'avait pas répondu aux traitements antifongiques administrés antérieurement. Les essais cliniques incluaient 5 patients âgés de 12 à 15 ans, les autres patients ont reçu du voriconazole dans le cadre d'un usage compassionnel. Les maladies sous-jacentes de ces patients comprenaient des hémopathies malignes (27 patients) et la granulomatose familiale chronique (14 patients). L'infection fongique la plus fréquemment traitée était l'aspergillose (43/61 ; 70 %).

Etudes cliniques portant sur l'intervalle QTc
Une étude en cross-over, contrôlée contre placebo, randomisée, à dose unique, destinée à évaluer l'effet sur l'intervalle QTc, a été conduite chez des volontaires sains avec trois doses orales de voriconazole et de kétoconazole. Les allongements maximaux moyens du QTc, à partir de la valeur basale, ajustés par rapport au placebo, après 800, 1200 et 1600 mg de voriconazole ont été respectivement de 5.1, 4.8, 8.2 msec et de 7.0 msec après 800 mg de kétoconazole. Aucun patient, quel que soit le groupe, n'a eu d'allongement du QTc ≥ 60 msec par rapport à la valeur basale et aucun

patient n'a présenté d'intervalle dépassant la valeur seuil de 500 msec pouvant être cliniquement significative.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques pharmacocinétiques générales
Le profil pharmacocinétique du voriconazole a été établi chez des sujets sains, dans des populations particulières ainsi que dans des populations de malades. Après administration orale de 200 ou 300 mg deux fois par jour pendant 14 jours chez des patients à risque d'aspergillose (principalement des patients présentant des néoplasmes malins des tissus lymphatiques ou hématopoïétiques), les caractéristiques pharmacocinétiques du médicament (absorption rapide et constante, accumulation et évolution non linéaire) correspondent à celles observées chez des sujets sains.

Le voriconazole a un profil pharmacocinétique non linéaire dû à une saturation de son métabolisme. L'exposition augmente de façon plus que proportionnelle à la dose. Il est estimé qu'en moyenne, une augmentation de la posologie orale de 200 mg 2 fois par jour à 300 mg 2 fois par jour multiplie l'exposition (ASC_τ) par 2,5. La dose d'entretien de 200 mg par voie orale (ou 100 mg pour les patients de moins de 40 kg) équivaut à une exposition à une dose de 3 mg/kg de voriconazole IV. Une dose d'entretien de 300 mg par voie orale (ou 150 mg pour les patients de moins de 40 kg) équivaut à une exposition à une dose de 4 mg/kg de voriconazole IV. Après administration des doses de charge recommandées par voie intraveineuse ou orale, des concentrations plasmatiques proches de l'état d'équilibre sont atteintes dans les premières 24 heures suivant la prise. Sans la dose de charge, le voriconazole s'accumule après administrations répétées deux fois par jour ; des taux plasmatiques à l'état d'équilibre sont obtenus au jour 6 chez la plupart des patients.

Absorption
Le voriconazole est absorbé rapidement et presque complètement après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) étant atteintes 1 à 2 heures après la prise. La biodisponibilité absolue du voriconazole après administration orale est d'environ 96 %.

La bioéquivalence a été établie entre le comprimé de 200 mg et la suspension buvable à 40 mg/ml lors de l'administration d'une dose de 200 mg. La prise simultanée de voriconazole suspension buvable en doses multiples et d'un repas riche en graisses réduit la C_{max} et l'ASC_τ de 58 % et 37% respectivement.

L'absorption du voriconazole n'est pas influencée par les changements du pH gastrique.

Distribution
Le volume de distribution à l'état d'équilibre du voriconazole est d'environ 4,6 l/kg, ce qui suggère une distribution importante dans les tissus. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 58 %.

Au cours d'un programme compassionnel, les échantillons de liquide céphalorachidien de huit patients ont montré des concentrations détectables de voriconazole chez tous ces patients.

Biotransformation
Des études *in vitro* ont montré que le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes du cytochrome hépatique P450, CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4.

La variabilité inter-individuelle du profil pharmacocinétique du voriconazole est importante.

Des études *in vivo* ont montré que le CYP2C19 joue un rôle significatif dans le métabolisme du voriconazole. Cette enzyme est caractérisée par son polymorphisme génétique. Par exemple 15 à 20% des populations asiatiques sont à même d'être des métaboliseurs lents. Dans les populations caucasiennes et noires, la prévalence des métaboliseurs lents est de 3 à 5 %. Les études menées chez des sujets sains issus des populations caucasiennes et japonaises ont montré que les métaboliseurs lents ont, en moyenne, une exposition ($ASC\tau$) au voriconazole quatre fois supérieure à celle de leurs équivalents homozygotes métaboliseurs rapides. Les métaboliseurs rapides hétérozygotes ont une exposition au voriconazole en moyenne deux fois plus élevée que leurs équivalents homozygotes.

Le métabolite principal du voriconazole est le N-oxyde, qui représente 72 % des métabolites radio-marqués circulant dans le plasma. Ce métabolite a une activité antifongique minime, il ne contribue pas à l'efficacité globale du voriconazole.

Élimination
Le voriconazole est éliminé par métabolisation hépatique ; moins de 2 % de la dose étant excrétée sous forme inchangée dans les urines.

Après administration d'une dose radio-marquée de voriconazole, environ 80 % de la radioactivité est retrouvée dans l'urine en cas d'administrations intraveineuses répétées, et environ 83 % en cas d'administrations orales répétées. La plus grande partie (>94 %) de la radioactivité totale est excrétée dans les premières 96 heures suivant l'administration, qu'elle soit orale ou intraveineuse.

La demi-vie d'élimination terminale du voriconazole dépend de la dose administrée et est d'environ 6 heures pour une dose de 200 mg (voie orale). Le profil pharmacocinétique étant non linéaire, la demi-vie d'élimination ne permet pas de prévoir l'accumulation ou l'élimination du voriconazole.

Pharmacocinétique dans des groupes de patients particuliers

Sexe
Dans une étude à administrations répétées par voie orale, la C_{max} et l'ASC_τ de femmes jeunes et saines étaient respectivement de 83 % et 113 % supérieures aux valeurs observées chez des hommes jeunes (18 à 45 ans) et sains. Dans la même étude, chez les sujets âgés sains (≥ 65 ans), aucune différence significative de la C_{max} et de l'ASC_τ n'a été observée entre les femmes et les hommes.

Dans le programme clinique, aucune adaptation posologique n'a été effectuée en fonction du sexe. La tolérance et les concentrations plasmatiques observées chez les hommes et les femmes étaient semblables. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction du sexe.

Sujets âgés
Dans une étude à administrations répétées par voie orale, chez des sujets sains, la C_{max} et l'ASC_τ des hommes âgés (≥ 65 ans) étaient respectivement de 61 % et 86 % supérieures aux valeurs observées chez des hommes jeunes (18 à 45 ans). Aucune différence significative de C_{max} et d'ASC_τ n'a été enregistrée chez les sujets féminins sains, que ces femmes soient âgées (≥ 65 ans) ou jeunes (18-45 ans).

Dans les essais cliniques, aucune adaptation posologique n'a été effectuée en fonction de l'âge. L'existence d'un rapport entre les concentrations plasmatiques et l'âge a été montrée. La tolérance était semblable chez les patients âgés et jeunes. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique
Les doses recommandées chez les enfants et les adolescents sont basées sur les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez 112 enfants immunodéprimés âgés de 2 à moins de 12 ans et 26 adolescents immunodéprimés âgés de 12 à moins de 17 ans. Les doses intraveineuses répétées de 3, 4, 6, 7 et 8 mg/kg deux fois par jour et les doses orales répétées (utilisant la poudre pour suspension buvable) de 4 mg/kg, 6 mg/kg, et 200 mg deux fois par jour étaient étudiées dans 3 études phamacocinétiques pédiatriques. Les doses de charge intraveineuses de 6 mg/kg IV deux fois par jour le jour 1, suivies d'une dose intraveineuse de 4 mg/kg deux fois par jour et 300 mg en comprimés pelliculés deux fois par jour par voie orale étaient étudiées dans une étude pharmacocinétique chez des adolescents. La variabilité inter-individuelle observée chez les enfants était plus importante en comparaison aux adultes.

Une comparaison des données pharmacocinétiques des populations pédiatrique et adulte a montré que l'exposition totale prévue (ASC_τ) chez les enfants recevant une dose intraveineuse de charge

de 9 mg/kg était comparable à celle obtenue chez les adultes recevant une dose intraveineuse de charge de 6 mg/kg. Les expositions totales prévues chez les enfants recevant des doses intraveineuses d'entretien de 4 et 8 mg/kg deux fois par jour étaient respectivement comparables à celles obtenues chez les adultes recevant 3 et 4 mg/kg par voie intraveineuse deux fois par jour. L'exposition totale prévue chez les enfants recevant une dose orale d'entretien de 9 mg/kg (maximum de 350 mg) deux fois par jour était comparable à celle obtenue chez les adultes recevant une dose orale de 200 mg deux fois par jour. Une dose intraveineuse de 8 mg/kg conduira à une exposition au voriconazole environ 2 fois plus élevée qu'une dose orale de 9 mg/kg.

Une dose d'entretien intraveineuse plus élevée chez les enfants que chez les adultes reflète une capacité d'élimination plus élevée chez les enfants due à un rapport plus élevé entre la masse hépatique et la masse corporelle. La biodisponibilité orale peut, toutefois, être limitée chez les enfants qui souffrent de malabsorption et qui présentent un très faible poids pour leur âge. Dans ce cas, l'administration du voriconazole par voie intraveineuse est recommandée.
Les expositions au voriconazole chez la majorité des adolescents étaient comparables à celles obtenues chez les adultes recevant les mêmes posologies. Cependant, une exposition plus faible a été observée chez certains jeunes adolescents ayant un faible poids corporel, par comparaison aux adultes. Il est probable que ces sujets puissent métaboliser le voriconazole de la même façon qu'un enfant. Selon une analyse pharmacocinétique de population, les adolescents âgés de 12 à 14 ans pesant moins de 50 kg doivent recevoir les doses utilisées chez les enfants (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale
Dans une étude utilisant une dose orale unique (200 mg) chez des sujets ayant une fonction rénale normale et une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 41 à 60 ml/min) à sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min), la pharmacocinétique du voriconazole n'a pas été significativement modifiée par l'insuffisance rénale. La liaison aux protéines plasmatiques du voriconazole était semblable chez les sujets présentant, à des degrés divers, une insuffisance rénale (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique
Après administration d'une dose orale unique de 200 mg de voriconazole à des patients atteints d'une cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B), l'ASC était de 233 % supérieure à celle observée chez des sujets dont la fonction hépatique était normale. La liaison protéique du voriconazole n'était pas modifiée par l'insuffisance hépatique.

Dans une étude à administrations orales répétées, l'ASC_τ est similaire chez des sujets présentant une cirrhose hépatique modérée (Child-Pugh B) recevant 100 mg deux fois par jour en dose d'entretien et chez des sujets ayant une fonction hépatique normale et recevant 200 mg deux fois par jour. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour les patients présentant une cirrhose hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité à doses répétées de voriconazole ont montré que le foie est l'organe cible. Une hépatotoxicité a été observée lors d'expositions plasmatiques similaires à celles obtenues à des doses thérapeutiques chez l'homme, comme avec d'autres antifongiques. Chez le rat, la souris et le chien, le voriconazole a induit également des modifications surrénaliennes minimes.

Les études conventionnelles de pharmacologie, de génotoxicité ou de carcinogénicité n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'homme.

Les études de reproduction ont montré que le voriconazole est tératogène chez le rat et embryotoxique chez le lapin après des expositions systémiques équivalentes à celles obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques. Dans les études de développement pré- et postnatal menées chez le rat à des expositions moindres que celles obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques, le voriconazole a prolongé la durée de la gestation et du travail et a entraîné une dystocie avec une mortalité maternelle importante et a réduit la survie périnatale des jeunes rats. Les effets sur la parturition sont

probablement médiés par des mécanismes spécifiques aux espèces, impliquant une diminution des taux d'estradiol et correspondent à ceux observés avec d'autres antifongiques azolés. L'administration de voriconazole n'a pas entraîné d'altération de la fertilité de rats mâles ou femelles à des expositions similaires à celles obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Silice colloïdale anhydre
Dioxyde de titane (E171)
Gomme xanthane
Citrate de sodium
Acide citrique anhydre
Benzoate de sodium (E211)
Arôme naturel d'orange

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments excepté ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

2 ans
La durée de conservation de la suspension reconstituée est de 14 jours.
Suspension reconstituée : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C ; ne pas mettre au réfrigérateur ni congeler.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2° C et 8°C).
Pour les conditions de conservation après la reconstitution, voir rubrique 6.3
Conserver l'emballage soigneusement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Un flacon de 100 ml en polyéthylène haute densité (HDPE) (muni d'une fermeture sécurité enfant en polypropylène) contient 45 g de poudre pour suspension buvable. Un godet doseur (gradué à 23 ml), une seringue pour administration orale de 5 ml et un adaptateur pour flacon sont aussi fournis.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour la reconstitution :

1. Tapoter le flacon pour libérer la poudre.
2. Ajouter 2 godets doseurs d'eau, pour un volume total de 46 ml.
3. Agiter vigoureusement le flacon refermé pendant environ 1 minute.
4. Retirer le bouchon de sécurité enfant. Enfoncer l'adaptateur de flacon sur le goulot.
5. Remettre le bouchon en place.
6. Noter la date de péremption de la suspension reconstituée sur l'étiquette du flacon (la durée de conservation de la suspension reconstituée est de 14 jours).

Après reconstitution, le volume de la suspension est de 75 ml, permettant un volume utilisable de 70 ml.

Mode d'emploi :

Agiter le flacon refermé de suspension reconstituée pendant environ 10 secondes avant chaque utilisation.

Une fois reconstituée, VFEND suspension buvable ne doit être administrée qu'à l'aide de la seringue pour administration orale fournie dans chaque emballage. Se reporter à la notice patient pour plus de détails quant au mode d'utilisation.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Royaume-Uni.

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/212/026

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de premiere autorisation : 21 mars 2002
Date de renouvellement de l'autorisation : 21 février 2012

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

ANNEXE II

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

A FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Comprimés
R-Pharm Germany GmbH
Heinrich Mack-Str. 35, 89257 Illertissen
Allemagne

Poudre pour solution pour perfusion et poudre pour suspension buvable :
Fareva Amboise
Zone Industrielle
29 route des Industries
37530 Pocé-sur-Cisse
France

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

  - Brochure de Questions et Réponses destinée aux professionnels de santé concernant la phototoxicité, le CEC et l'hépatotoxicité :
    - Informe les professionnels de santé des risques de phototoxicité, de CEC et d'hépatotoxicité associés à l'utilisation du voriconazole.
    - Fournit aux professionnels de santé, les recommandations actuelles concernant la surveillance et la gestion de ces risques.
    - Rappelle aux professionnels de santé l'utilisation de la Check-list qui leur est destinée et l'existence de la Carte Patient, ainsi que comment obtenir des copies supplémentaires.

  - Check-list destinée aux professionnels de santé concernant la phototoxicité, le CEC et l'hépatotoxicité :
    - Rappelle aux professionnels de santé les risques de phototoxicité, de CEC et d'hépatotoxicité rapportés avec l'utilisation du voriconazole.
    - Fournit aux professionnels de santé, les recommandations actuelles concernant la surveillance et la gestion de ces risques.
    - Rappelle aux professionnels de santé qu'ils doivent informer le patient/soignant, sur les risques de phototoxicité/ CEC et d'hépatotoxicité, sur ce qu'ils doivent rechercher, sur comment et quand ils doivent demander à bénéficier d'un suivi immédiat.
    - Rappelle aux professionnels de santé qu'ils doivent remettre au patient la Carte Patient.

  - Carte Patient concernant la phototoxicité et le CEC :
    - Rappelle aux patients les risques de phototoxicité et de CEC.
    - Rappelle aux patients quand et comment signaler des signes et des symptômes pertinents de phototoxicité et de cancer de la peau.
    - Rappelle aux patients de prendre les mesures nécessaires pour limiter le risque de réactions cutanées et de CEC (en évitant une exposition directe au soleil, en utilisant une crème de protection solaire et des vêtements qui les protègent du soleil) et d'informer les professionnels de santé s'ils constatent des anomalies cutanées pouvant évoquer une phototoxicité ou un CEC.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîtes de plaquettes thermoformées pour comprimés pelliculés à 50 mg- Boîtes de 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VFEND 50 mg comprimés pelliculés
Voriconazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 50 mg de voriconazole

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

2 comprimés pelliculés
10 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
20 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

Emballage scellé
Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9NJ, Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/212/001 2 comprimés pelliculés
EU/1/02/212/002 10 comprimés pelliculés
EU/1/02/212/003 14 comprimés pelliculés
EU/1/02/212/004 20 comprimés pelliculés
EU/1/02/212/005 28 comprimés pelliculés
EU/1/02/212/006 30 comprimés pelliculés
EU/1/02/212/007 50 comprimés pelliculés
EU/1/02/212/008 56 comprimés pelliculés
EU/1/02/212/009 100 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

VFEND 50 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

Plaquette thermoformée pour les comprimés pelliculés à 50 mg (pour toutes les boîtes)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VFEND 50 mg comprimés pelliculés
Voriconazole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Ltd (comme logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur et étiquette pour flacon de comprimés pelliculés à 50 mg- Boîte de 2, 30, 100

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VFEND 50 mg comprimés pelliculés
Voriconazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 50 mg de voriconazole

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

2 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9NJ, Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/212/010 2 comprimés pelliculés
EU/1/02/212/011 30 comprimés pelliculés
EU/1/02/212/012 100 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

VFEND 50 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte de plaquettes thermoformées pour comprimés pelliculés à 200 mg – Boîtes de 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VFEND 200 mg comprimés pelliculés
Voriconazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 200 mg de voriconazole

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

2 comprimés pelliculés
10 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
20 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

Emballage scellé
Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9NJ, Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/212/013 2 comprimés pelliculés
EU/1/02/212/014 10 comprimés pelliculés
EU/1/02/212/015 14 comprimés pelliculés
EU/1/02/212/016 20 comprimés pelliculés
EU/1/02/212/017 28 comprimés pelliculés
EU/1/02/212/018 30 comprimés pelliculés
EU/1/02/212/019 50 comprimés pelliculés
EU/1/02/212/020 56 comprimés pelliculés
EU/1/02/212/021 100 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

VFEND 200 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

Plaquette thermoformée pour les comprimés pelliculés à 200 mg (pour toutes les boîtes)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VFEND 200 mg comprimés pelliculés
Voriconazole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Ltd (comme logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur et étiquette pour flacon de comprimés pelliculés à 200 mg – Boîte de 2, 30, 100

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VFEND 200 mg comprimés pelliculés
Voriconazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 200 mg de voriconazole

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

2 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9NJ, Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/212/022 2 comprimés pelliculés
EU/1/02/212/023 30 comprimés pelliculés
EU/1/02/212/024 100 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

VFEND 200 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VFEND 200 mg poudre pour solution pour perfusion
Voriconazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 200 mg de voriconazole.
Après la reconstitution chaque ml contient 10 mg de voriconazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient : sulfobutyléther bêta cyclodextrine de sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Reconstituer et diluer avant utilisation
Voie intraveineuse uniquement
Ne pas injecter en bolus

Flacon à usage unique
Perfuser à une vitesse maximale de 3 mg/kg par heure

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Durée de conservation après reconstitution : 24 heures lorsque conservé entre 2°C et 8°C

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9NJ, Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/212/025

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VFEND 200 mg poudre et solvant pour solution pour perfusion
Voriconazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Flacon contenant 200 mg de voriconazole
Après reconstitution, chaque ml contient 10 mg de voriconazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poche de perfusion de 50 ml contenant du chlorure de sodium à 0,9 %

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution pour perfusion
Chaque boîte contient :
1 flacon de VFEND poudre pour solution pour perfusion (flacon à usage unique)
1 suremballage
1 adaptateur pour flacon
1 seringue

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Se reporter à la notice pour obtenir des instructions détaillées.
Reconstituer et diluer avant utilisation.
Voie intraveineuse
Ne pas injecter en bolus
Ne pas utiliser avec d'autres produits

Perfuser à une vitesse maximale de 3 mg/kg par heure.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP
Durée de conservation après reconstitution : 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9NJ, Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/212/027

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Instructions d'utilisation – veuillez suivre les pictogrammes pour comprendre comment ce produit est utilisé.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Etiquette du flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

VFEND 200 mg poudre pour solution pour perfusion
Voriconazole
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Reconstituer et diluer avant utilisation - voir notice.
Perfuser à une vitesse maximale de 3 mg/kg par heure

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

200 mg (10mg/ml)

6. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Étiquette sur le suremballage

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant de VFEND poudre pour solution pour perfusion
Chlorure de sodium à 0,9 % dans de l'eau pour préparations injectables
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Ne pas injecter en bolus

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

50 ml

6. AUTRES

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VFEND 40 mg/ml poudre pour suspension buvable
Voriconazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml de la suspension reconstituée contient 40 mg de voriconazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du saccharose.Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour suspension buvable
1 bouteille de 45 g
Un godet doseur (gradué pour indiquer 23 ml), seringue de 5 ml pour administration orale et un adaptateur

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Pour administration orale après reconstitution
Agiter le flacon pendant environ 10 secondes avant utilisation.
Utiliser la seringue pour administration orale fournie dans la boîte pour mesurer la dose exacte.

Instructions pour la reconstitution :
Taper légèrement sur le flacon pour décoller la poudre.
Ajouter 46 ml d'eau et agiter vigoureusement le flacon pendant environ 1 minute.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Toute suspension non utilisée 14 jours après sa reconstitution doit être éliminée.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Poudre : A conserver au réfrigérateur avant la reconstitution.

Suspension buvable reconstituée :
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Ne pas mettre au réfrigérateur ni congeler

Conserver le flacon soigneusement fermé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9 NJ, Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/212/026

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

VFEND 40 mg/ml

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VFEND 40 mg/ml poudre pour suspension buvable
Voriconazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml de suspension reconstituée contient 40 mg de voriconazole

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du saccharose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour suspension buvable
45 g

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Pour administration orale après reconstitution
Agiter le flacon pendant environ 10 secondes avant utilisation.
Utiliser la seringue pour administration orale fournie dans la boîte pour mesurer la dose exacte.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée et des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Toute suspension non utilisée 14 jours après sa reconstitution doit être éliminée.
Date de péremption de la suspension reconstituée :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Poudre : A conserver au réfrigérateur avant la reconstitution.

Suspension buvable reconstituée :
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Ne pas mettre au réfrigérateur ni congeler
Conserver le flacon soigneusement fermé

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9 NJ, Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/212/026

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

VFEND 50 mg comprimés pelliculés
VFEND 200 mg comprimés pelliculés
Voriconazole

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de la maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que VFEND et dans quel cas est-il utilisé ?

VFEND contient la substance active voriconazole. VFEND est un médicament antifongique. Il agit en tuant ou en empêchant la croissance des champignons qui provoquent ces infections.

Il est utilisé pour traiter les patients (adultes et enfants âgés de plus de 2 ans) ayant :

- une aspergillose invasive (un type d'infection fongique due à *Aspergillus sp),*
- une candidémie (autre type d'infection fongique due à *Candida sp*) chez les patients non neutropéniques (patients n'ayant pas de taux anormalement bas de globules blancs dans le sang),
- des infections invasives graves à *Candida sp* quand le champignon est résistant au fluconazole (autre médicament antifongique),
- des infections fongiques graves à *Scedosporium sp*. ou à *Fusarium sp*. (2 espèces différentes de champignons).

VFEND est destiné aux patients atteints d'infections fongiques s'aggravant et pouvant menacer le pronostic vital.

Prévention des infections fongiques chez les receveurs de greffe de moelle osseuse à haut risque.

Ce produit doit être utilisé exclusivement sous surveillance médicale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre VFEND ?

Ne prenez jamais VFEND :

Si vous êtes allergique au voriconazole ou à l'un des autres composants contenus dans VFEND (mentionnés dans la rubrique 6).

Il est extrêmement important d'avertir votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris tout autre médicament, même obtenu sans ordonnance, ou des médicaments à base de plantes.

Les médicaments suivants ne doivent en aucun cas être pris pendant votre traitement par VFEND :

- Terfénadine (utilisé pour traiter l'allergie)
- Astémizole (utilisé pour traiter l'allergie)
- Cisapride (utilisé pour les problèmes d'estomac)
- Pimozide (utilisé pour traiter certaines maladies mentales)
- Quinidine (utilisé pour les battements de cœur irréguliers)
- Rifampicine (utilisé pour le traitement de la tuberculose)
- Efavirenz (utilisé pour le traitement du VIH) aux doses de 400 mg et plus, une fois par jour
- Carbamazépine (utilisé pour le traitement des crises d'épilepsie)
- Phénobarbital (utilisé pour traiter les insomnies sévères et les crises d'épilepsie)
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple ergotamine et dihydroergotamine; utilisés pour le traitement de la migraine)
- Sirolimus (utilisé chez les patients qui ont reçu une greffe)
- Ritonavir (utilisé pour le traitement du VIH) aux doses de 400 mg et plus, deux fois par jour
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*), contenu dans des préparations à base de plantes.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre VFEND :

- si vous avez déjà eu une réaction allergique à d'autres médicaments azolés.
- si vous souffrez ou avez souffert d'une maladie du foie. Si c'est le cas, le médecin pourrait vous prescrire une dose plus faible de VFEND. Votre médecin doit aussi surveiller le fonctionnement de votre foie pendant votre traitement par VFEND en pratiquant des analyses de sang.
- si vous avez une cardiomyopathie (maladie du muscle cardiaque), des battements de cœur irréguliers, un rythme du cœur ralenti ou une anomalie détectée à l'électrocardiogramme (ECG), appelée « Syndrome du QTc Long ».

Vous devez éviter toute exposition au soleil pendant votre traitement. Il est important de protéger les zones de votre corps exposées au soleil et d'utiliser de la crème solaire ayant un indice de protection (IP) élevé, car votre peau peut devenir plus sensible aux rayons UV du soleil. Ces précautions s'appliquent également aux enfants.

Pendant votre traitement par VFEND, informez immédiatement votre médecin :

- si vous prenez un coup de soleil
- si une éruption grave ou des cloques apparaissent sur votre peau ou en cas de douleur osseuse,

Si vous présentez des problèmes de peau comme décrits ci-dessus, votre médecin peut vous adresser à un dermatologue qui, après vous avoir vu en consultation, peut décider qu'il est important de vous revoir régulièrement. Il existe un faible risque de développer un cancer de la peau lors de l'utilisation de VFEND sur une longue durée.

Votre médecin doit surveiller le fonctionnement de votre foie et de vos reins par des analyses de sang.

Enfants et adolescents

VFEND ne doit pas être donné aux enfants âgés de moins de 2 ans.

Autres médicaments et VFEND

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris ceux obtenus sans ordonnance.

Certains médicaments pris en même temps que VFEND peuvent modifier l'action de VFEND ou VFEND peut affecter la manière dont ils agissent.

Avertissez votre médecin si vous prenez le médicament suivant car il faut éviter, dans la mesure du possible de prendre VFEND avec :

Ritonavir (utilisé pour le traitement du VIH) aux doses de 100 mg deux fois par jour.

Avertissez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants, car un traitement simultané avec VFEND doit être évité dans la mesure du possible et un ajustement de la posologie de voriconazole pourra être nécessaire :

- Rifabutine (utilisé pour le traitement de la tuberculose). Si vous êtes déjà traité par la rifabutine, votre formulation sanguine et les effets indésirables pouvant être liés à la prise de rifabutine devront être surveillés.
- Phénytoïne (utilisé pour le traitement de l'épilepsie). Si vous êtes déjà traité par la phénytoïne, votre concentration sanguine de phénytoïne devra être surveillée pendant votre traitement par VFEND et votre dose pourra être adaptée.

Avertissez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants, car un ajustement de la posologie ou une surveillance peuvent être nécessaires afin de vérifier que ces médicaments et/ou VFEND ont toujours l'effet recherché :

- Warfarine et autres anticoagulants (par exemple phenprocoumone, acénocoumarol ; utilisés pour ralentir la coagulation du sang)
- Ciclosporine (utilisé chez les patients ayant reçu une greffe)
- Tacrolimus (utilisé chez les patients ayant reçu une greffe)
- Sulfonylurées (par exemple tolbutamide, glipizide, glyburide) (utilisés chez les diabétiques)
- Statines (par exemple atorvastatine, simvastatine) (utilisés pour faire baisser le taux de cholestérol)
- Benzodiazépines (par exemple midazolam, triazolam) (utilisés pour traiter les insomnies sévères et le stress)
- Oméprazole (utilisé pour le traitement des ulcères)
- Contraceptifs oraux (si vous prenez simultanément VFEND et des contraceptifs oraux, vous pouvez avoir des effets indésirables comme des nausées et des troubles menstruels)
- Alcaloïdes de la pervenche (par exemple vincristine et vinblastine) (utilisés pour le traitement du cancer)
- Indinavir et les autres inhibiteurs de la protéase du VIH (utilisés pour le traitement du VIH) ;
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (par exemple éfavirenz, delavirdine, nevirapine) (utilisés pour le traitement du VIH) (certaines doses d'éfavirenz NE peuvent PAS être prises en même temps que VFEND)
- Méthadone (utilisée pour traiter la dépendance à l'héroïne)
- Alfentanil et fentanyl et autres opiacés d'action rapide tels que sufentanil (utilisés comme antidouleurs lors d'interventions chirurgicales)
- Oxycodone et autres opiacés d'action longue tels que hydrocodone (utilisés pour les douleurs modérées à intenses)

- Anti-Inflammatoires Non Stéroidiens (par exemple ibuprofène, diclofénac) (utilisés pour le traitement des douleurs et de l'inflammation)
- Fluconazole (utilisé contre les infections fongiques)
- Evérolimus (utilisé pour traiter le cancer du rein à un stade avancé et chez les patients transplantés)

Grossesse et allaitement

VFEND ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'avis contraire de votre médecin. Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser un moyen de contraception efficace. Si vous tombez enceinte au cours d'un traitement par VFEND, contactez immédiatement votre médecin.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

VFEND peut troubler la vue ou accroître de manière gênante votre sensibilité à la lumière. Si c'est le cas, ne conduisez pas ou ne manipulez aucun outils ou machines. Contactez votre médecin si vous constatez ce type de réaction.

VFEND contient du lactose

Si votre médecin vous a informé(e) que vous présentiez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre VFEND.

3. Comment prendre VFEND

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin déterminera quelle dose vous convient en fonction de votre poids et du type d'infection dont vous souffrez.

La dose recommandée chez les adultes (y compris les patients âgés) est la suivante :

	Comprimés	
	Patients de 40 kg et plus	Patients de moins de 40 kg
Dose pendant les premières 24 heures (Dose de charge)	400 mg toutes les 12 heures pendant les premières 24 heures	200 mg toutes les 12 heures pendant les premières 24 heures
Dose après les premières 24 heures (Dose d'entretien)	200 mg deux fois par jour	100 mg deux fois par jour

En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin peut augmenter la dose quotidienne à 300 mg deux fois par jour.

Le médecin peut décider de diminuer la dose si vous avez une cirrhose légère à modérée.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La dose recommandée chez les enfants et les adolescents est la suivante :

	Comprimés	
	Enfants âgés de 2 à moins de 12 ans et adolescents âgés de 12 à 14 ans pesant moins de 50 kg	Adolescents âgés de 12 à 14 ans pesant 50 kg ou plus; et tous les adolescents de plus de 14 ans
Dose pendant les premières 24 heures (Dose de charge)	Votre traitement commencera par une perfusion	400 mg toutes les 12 heures pendant les premières 24 heures
Dose après les premières 24 heures (Dose d'entretien)	9 mg/kg deux fois par jour (dose maximale de 350 mg deux fois par jour)	200 mg deux fois par jour

En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin peut augmenter ou diminuer la dose quotidienne.

Les comprimés ne doivent être donnés que si l'enfant est capable de les avaler.

Prenez votre comprimé au moins une heure avant ou une heure après un repas. Avalez le comprimé sans le croquer, avec de l'eau.

Si vous ou votre enfant prenez VFEND en prévention d'infections fongiques, votre médecin pourra arrêter VFEND si vous ou votre enfant développez des effets indésirables liés au traitement.

Si vous avez pris plus de VFEND que vous n'auriez dû :

Si vous prenez plus de comprimés que la quantité prescrite (ou si quelqu'un prend vos comprimés), vous devez consulter un médecin immédiatement ou vous rendre au service des urgences de l'hôpital le plus proche. Emportez votre boîte de VFEND. Vous pouvez ressentir une intolérance anormale à la lumière qui résulterait de la prise plus importante que prévue de VFEND.

Si vous oubliez de prendre VFEND :

Il est important de prendre vos comprimés de VFEND régulièrement, à la même heure chaque jour. Si vous oubliez de prendre une dose, prenez le comprimé suivant à l'heure prévue. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre VFEND :

Il est démontré que le fait de prendre votre médicament à heures fixes peut en augmenter fortement l'efficacité. C'est pourquoi il est important de continuer à prendre VFEND correctement, comme indiqué plus haut, à moins que votre médecin ne vous dise d'arrêter le traitement.

Continuez à prendre VFEND jusqu'à ce que votre médecin vous dise de l'arrêter. N'interrompez pas le traitement trop tôt car votre infection pourrait ne pas être guérie. Les patients dont le système immunitaire est affaibli ou dont l'infection est grave peuvent avoir besoin d'un traitement au long cours afin d'empêcher le retour de l'infection.

Si votre médecin décide d'arrêter le traitement par VFEND, il n'est pas attendu que vous ressentiez d'effet particulier.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

S'il s'en produit, la plupart seront probablement mineurs et passagers. Toutefois, certains peuvent être graves et nécessiter une surveillance médicale.

Effets indésirables graves – arrêtez de prendre VFEND et consultez un médecin immédiatement

- Eruption cutanée
- Jaunisse ; changements dans les tests sanguins de la fonction hépatique
- Pancréatite (inflammation du pancréas)

Autres effets indésirables

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10) :

- Atteintes visuelles (modification de la vision)
- Fièvre
- Eruptions cutanées étendues
- Nausées, vomissements, diarrhée
- Maux de tête
- Gonflement des extrémités
- Douleurs à l'estomac
- Difficultés à respirer.

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Syndrome pseudo-grippal, irritation et inflammation du tractus gastro-intestinal, inflammation des sinus, inflammation des gencives, frissons, faiblesse
- Diminution de certains types de globules rouges ou blancs, diminution du nombre des cellules sanguines appelées plaquettes qui permettent la coagulation du sang
- Réaction allergique ou réponse immunitaire exagérée
- Faible taux de sucre dans le sang, faible taux de potassium dans le sang, faible taux de sodium dans le sang
- Anxiété, dépression, confusion, agitation, incapacité à trouver le sommeil, hallucinations
- Crises d'épilepsie, tremblements ou mouvements musculaires incontrôlés, picotements ou sensations anormales sur la peau, augmentation du tonus musculaire, somnolence, sensations vertigineuses
- Saignement dans les yeux
- Troubles du rythme cardiaque incluant des battements de cœur très rapides ou très lents, syncope
- Pression artérielle basse, phlébite (formation de caillots sanguins dans les veines)
- Difficulté à respirer, douleur dans la poitrine, gonflement du visage, accumulation de liquide dans les poumons
- Constipation, indigestion, inflammation des lèvres
- Jaunisse, inflammation du foie, rougeur de la peau
- Éruptions cutanées, pouvant conduire à la formation importante de vésicules et à un décollement de la peau caractérisé par une zone plate et rouge sur la peau couverte de petites bosses confluentes
- Démangeaisons

- Chute de cheveux
- Mal de dos
- Insuffisance rénale, sang dans les urines, modifications des tests de la fonction rénale

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Inflammation du tractus gastro-intestinal provoquant une diarrhée associée à la prise d'antibiotiques, inflammation des vaisseaux lymphatiques
- Inflammation du tissu fin qui tapisse la paroi interne de l'abdomen et recouvre les organes abdominaux
- Gonflement des ganglions lymphatiques (parfois douloureux), troubles de la coagulation sanguine, défaillance de la moelle osseuse, autres modifications des cellules sanguines (augmentation du nombre d'eosinophiles et diminution du nombre de globules blancs dans le sang)
- Diminution du fonctionnement des glandes surrénales, glande thyroïde pas assez active (hypothyroïdie)
- Trouble cérébral, symptômes ressemblant à la maladie de Parkinson, lésion nerveuse entraînant un engourdissement, une douleur, un picotement ou une sensation de brûlure des mains et des pieds
- Problèmes d'équilibre ou de coordination
- Œdème cérébral
- Vision double, problèmes oculaires graves incluant : douleur et inflammation des yeux et des paupières, mouvements involontaires ou anormaux des yeux, nerf optique abîmé entraînant un handicap visuel, gonflement de la papille optique
- Diminution de la sensibilité au toucher
- Sensations anormales du goût
- Difficultés auditives, bourdonnements dans les oreilles, vertiges
- Inflammation de certains organes internes : pancréas et duodénum, gonflement et inflammation de la langue
- Augmentation de la taille du foie, insuffisance hépatique, maladie de la vésicule biliaire, calculs biliaires
- Inflammation des articulations, inflammation des veines sous la peau (pouvant être associée à la formation d'un caillot sanguin)
- Inflammation des reins, présence de protéines dans les urines
- Fréquence cardiaque très rapide ou pause dans les battements cardiaques
- Electrocardiogramme (ECG) anormal
- Augmentation du taux de cholestérol dans le sang, augmentation du taux d'urée dans le sang
- Réactions cutanées allergiques (parfois sévères), incluant une éruption cutanée étendue avec vésicules et décollement de la peau, inflammation de la peau, gonflement rapide (œdème) du derme, du tissu sous-cutané, de la muqueuse et des tissus sous-muqueux, plaques de peau épaisse et rouge qui démangent ou douloureuses avec desquamation argentée de la peau, urticaire, coup de soleil ou réaction cutanée sévère faisant suite à une exposition à la lumière ou au soleil, rougeur de la peau et irritation, coloration rouge ou violette de la peau pouvant être causée par la diminution du nombre de plaquettes, eczéma
- Réaction au site d'injection
- Réaction allergique mettant la vie en danger

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1000) :

- Glande thyroïde trop active (hyperthyroïdie)
- Détérioration de la fonction cérébrale liée à une complication grave d'une maladie hépatique
- Nerf optique abîmé entraînant un handicap visuel, opacification de la cornée
- Photosensibilité bulleuse
- Trouble dans lequel le système immunitaire du corps attaque une partie du système nerveux périphérique

- Problèmes sévères de rythme cardiaque pouvant mettre la vie en danger

Autres effets indésirables dont la fréquence est indéterminée, mais qui doivent être signalés immédiatement à votre médecin :

- Cancer de la peau
- Inflammation du tissu entourant les os
- Plaques rouges, squameuses ou lésions de la peau en forme d'anneau qui peuvent être un symptôme d'une maladie auto-immune appelée lupus érythémateux cutané

Comme VFEND peut affecter le foie et les reins, votre médecin doit surveiller le fonctionnement de votre foie et de vos reins par des analyses de sang. Veuillez informer votre médecin si vous avez des douleurs à l'estomac ou si l'aspect de vos selles a changé.

Des cas de cancer de la peau ont été rapportés chez les patients traités par VFEND au long cours.

Les coups de soleil ou les réactions cutanées sévères faisant suite à une exposition à la lumière ou au soleil ont été plus fréquemment observés chez les enfants. Si vous ou votre enfant développez des problèmes cutanés, votre médecin vous adressera peut-être à un dermatologue qui, après la consultation, pourra décider qu'il est important pour vous ou votre enfant d'être suivi régulièrement.

Si l'un de ces effets indésirables persiste ou devient gênant, informez-en votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver VFEND

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient VFEND

- La substance active est le voriconazole. Chaque comprimé contient soit 50 mg de voriconazole (pour VFEND 50 mg comprimés pelliculés) soit 200 mg de voriconazole (pour VFEND 200 mg comprimés pelliculés).

- Les autres composants sont pour le noyau du comprimé : lactose monohydraté, amidon prégélatinisé, croscarmellose de sodium, povidone, stéarate de magnésium ; et pour le

pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane (E171), lactose monohydraté, triacétate de glycérol.

Qu'est-ce que VFEND et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés VFEND 50 mg sont blancs à blanc cassé, ronds et portant l'inscription Pfizer sur une face et VOR50 sur l'autre.

Les comprimés pelliculés VFEND 200 mg sont blancs à blanc cassé, de forme allongée et portant l'inscription Pfizer sur une face et VOR200 sur l'autre.

VFEND 50 mg comprimés pelliculés et VFEND 200 mg comprimés pelliculés se présentent en boîtes de 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 et 100 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Pfizer Limited, Ramsgate Rd, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Royaume-Uni.

Fabricant

R-Pharm Germany GmbH,
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen,
Allemagne.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België /Belgique/Belgien
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, КлонБългария
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : +356 21 22 01 74

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα
Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer GEP, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer PFE France
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia
Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

România
Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421–2–3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

Notice : Information de l'utilisateur

VFEND 200 mg poudre pour solution pour perfusion
Voriconazole

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de la maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que VFEND et dans quel cas est-il utilisé ?

VFEND contient la substance active voriconazole. VFEND est un médicament antifongique. Il agit en tuant ou en empêchant la croissance de champignons qui provoquent ces infections.

Il est utilisé pour traiter les patients (adultes et enfants âgés de plus de 2 ans) ayant :

- une aspergillose invasive (un type d'infection fongique due à *Aspergillus sp),*
- une candidémie (autre type d'infection fongique due à *Candida sp*) chez les patients non neutropéniques (patients n'ayant pas de taux anormalement bas de globules blancs dans le sang),
- des infections invasives graves à *Candida sp* quand le champignon est résistant au fluconazole (autre médicament antifongique),
- des infections fongiques graves à *Scedosporium sp*. ou à *Fusarium sp*. (2 espèces différentes de champignons).

VFEND est destiné aux patients atteints d'infections fongiques s'aggravant et pouvant menacer le pronostic vital.

Prévention des infections fongiques chez les receveurs de greffe de moelle osseuse à haut risque.

Ce produit doit être utilisé exclusivement sous surveillance médicale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre VFEND ?

N'utilisez jamais VFEND :

- Si vous êtes allergique au voriconazole ou au sulfobutyle éther bêta-cyclodextrine de sodium (mentionnés dans la rubrique 6).

Il est extrêmement important d'avertir votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris tout autre médicament, même obtenu sans ordonnance, ou des médicaments à base de plantes.

Les médicaments suivants ne doivent en aucun cas être pris pendant votre traitement par VFEND :

- Terfénadine (utilisé pour traiter l'allergie)
- Astémizole (utilisé pour traiter l'allergie)
- Cisapride (utilisé pour les problèmes d'estomac)
- Pimozide (utilisé pour traiter certaines maladies mentales)
- Quinidine (utilisé pour les battements de cœur irréguliers)
- Rifampicine (utilisé pour le traitement de la tuberculose)
- Efavirenz (utilisé pour le traitement du VIH) aux doses de 400 mg et plus, une fois par jour
- Carbamazépine (utilisé pour le traitement des crises d'épilepsie)
- Phénobarbital (utilisé pour traiter les insomnies sévères et les crises d'épilepsie)
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple ergotamine et dihydroergotamine ; utilisés pour le traitement de la migraine)
- Sirolimus (utilisé chez les patients qui ont reçu une greffe)
- Ritonavir (utilisé pour le traitement du VIH) aux doses de 400 mg et plus, deux fois par jour
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*), contenu dans des préparations à base de plantes.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre VFEND :

- si vous avez déjà eu une réaction allergique à d'autres médicaments azolés.
- si vous souffrez ou avez souffert d'une maladie du foie. Si c'est le cas, le médecin pourrait vous prescrire une dose plus faible de VFEND. Votre médecin doit aussi surveiller le fonctionnement de votre foie pendant votre traitement par VFEND en pratiquant des analyses de sang.
- si vous avez une cardiomyopathie (maladie du muscle cardiaque), des battements de cœur irréguliers, un rythme du cœur ralenti ou une anomalie détectée à l'électrocardiogramme (ECG), appelée « Syndrome du QTc Long ».

Vous devez éviter toute exposition au soleil pendant votre traitement. Il est important de protéger les zones de votre corps exposées au soleil et d'utiliser de la crème solaire ayant un indice de protection (IP) élevé, car votre peau peut devenir plus sensible aux rayons UV du soleil. Ces précautions s'appliquent également aux enfants.

Pendant votre traitement par VFEND, informez immédiatement votre médecin :

- si vous prenez un coup de soleil
- si une éruption grave ou des cloques apparaissent sur votre peau ou en cas de douleur osseuse

Si vous présentez des problèmes de peau comme décrits ci-dessus, votre médecin peut vous adresser à un dermatologue qui, après vous avoir vu en consultation, peut décider qu'il est important de vous revoir régulièrement. Il existe un faible risque de développer un cancer de la peau lors de l'utilisation de VFEND sur une longue durée.

Votre médecin doit surveiller le fonctionnement de votre foie et de vos reins par des analyses de sang.

Enfants et adolescents

VFEND ne doit pas être donné aux enfants âgés de moins de 2 ans.

Autres médicaments et VFEND

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris ceux obtenus sans ordonnance.

Certains médicaments pris en même temps que VFEND peuvent modifier l'action de VFEND ou VFEND peut affecter la manière dont ils agissent.

Avertissez votre médecin si vous prenez le médicament suivant car il faut éviter, dans la mesure du possible de prendre VFEND avec :

Ritonavir (utilisé pour le traitement du VIH) aux doses de 100 mg deux fois par jour.

Avertissez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants, car un traitement simultané avec VFEND doit être évité dans la mesure du possible. Un ajustement de la posologie de voriconazole pourra être nécessaire :

- Rifabutine (utilisé pour le traitement de la tuberculose). Si vous êtes déjà traité par la rifabutine, votre formulation sanguine et les effets indésirables pouvant être liés à la prise de rifabutine devront être surveillés.
- Phénytoïne (utilisé pour le traitement de l'épilepsie). Si vous êtes déjà traité par la phénytoïne, votre concentration sanguine de phénytoïne devra être surveillée pendant votre traitement par VFEND et votre dose pourra être adaptée.

Avertissez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants, car un ajustement de la posologie ou une surveillance peuvent être nécessaires afin de vérifier que ces médicaments et/ou VFEND ont toujours l'effet recherché :

- Warfarine et autres anticoagulants (par exemple phenprocoumone, acénocoumarol, utilisés pour ralentir la coagulation du sang)
- Ciclosporine (utilisé chez les patients ayant reçu une greffe)
- Tacrolimus (utilisé chez les patients ayant reçu une greffe)
- Sulfonylurées (par exemple tolbutamide, glipizide, glyburide) (utilisés chez les diabétiques)
- Statines (par exemple atorvastatine, simvastatine) (utilisés pour faire baisser le taux de cholestérol)
- Benzodiazépines (par exemple midazolam, triazolam) (utilisés pour traiter les insomnies sévères et le stress)
- Oméprazole (utilisé pour le traitement des ulcères)
- Contraceptifs oraux (si vous prenez simultanément VFEND et des contraceptifs oraux, vous pouvez avoir des effets indésirables comme des nausées et des troubles menstruels)
- Alcaloïdes de la pervenche (par exemple vincristine et vinblastine) (utilisés pour le traitement du cancer)
- Indinavir et les autres inhibiteurs de la protéase du VIH (utilisés pour le traitement du VIH) ;
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (par exemple éfavirenz, delavirdine, nevirapine) (utilisés pour le traitement du VIH) (certaines doses d'éfavirenz NE peuvent PAS être prises en même temps que VFEND)
- Méthadone (utilisée pour traiter la dépendance à l'héroïne)
- Alfentanil et fentanyl et autres opiacés d'action rapide tels que sufentanil (utilisés comme antidouleurs lors d'interventions chirurgicales)
- Oxycodone et autres opiacés d'action longue tels que hydrocodone (utilisés pour les douleurs modérées à intenses) ;
- Anti-Inflammatoires Non Stéroidiens (par exemple ibuprofène, diclofénac) (utilisés pour le traitement des douleurs et de l'inflammation)
- Fluconazole (utilisé contre les infections fongiques)
- Evérolimus (utilisé pour traiter le cancer du rein à un stade avancé et chez les patients transplantés)

Grossesse et allaitement

VFEND ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf encas d'avis contraire de votre médecin. Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser un moyen de contraception efficace. Si vous tombez enceinte au cours d'un traitement par VFEND, contactez immédiatement votre médecin.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

VFEND peut troubler la vue ou accroître de manière gênante votre sensibilité à la lumière. Si c'est le cas, ne conduisez pas ou ne manipulez aucun outils ou machines. Contactez votre médecin si vous constatez ce type de réaction.

VFEND contient du sodium

Chaque flacon de VFEND contient 217,6 mg de sodium. Ceci doit être pris en considération si vous suivez un régime strictement contrôlé en sodium.

3. Comment prendre VFEND

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin déterminera quelle dose vous convient en fonction de votre poids et du type d'infection dont vous souffrez.

Votre médecin pourrait changer la dose en fonction de votre état.

La dose recommandée chez les adultes (y compris les patients âgés) est la suivante :

	Voie Intraveineuse	
Dose pendant les premières 24 heures (Dose de charge)	6 mg/kg toutes les 12 heures pendant les premières 24 heures	
Dose après les premières 24 heures (Dose d'entretien)	4 mg/kg deux fois par jour	

En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin peut diminuer la dose quotidienne à 3 mg/kg deux fois par jour.

Le médecin peut décider de diminuer la dose si vous avez une cirrhose légère à modérée.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La dose recommandée chez les enfants et les adolescents est la suivante :

	Voie Intraveineuse	
	Enfants âgés de 2 à moins de 12 ans et adolescents âgés de 12 à 14 ans pesant moins de 50 kg	Adolescents âgés de 12 à 14 ans pesant 50 kg ou plus; et tous les adolescents de plus de 14 ans
Dose pendant les premières 24 heures (Dose de charge)	9 mg/kg toutes les 12 heures pendant les premières 24 heures	6 mg/kg toutes les 12 heures pendant les premières 24 heures
Dose après les premières 24 heures (Dose d'entretien)	8 mg/kg deux fois par jour	4 mg/kg deux fois par jour

En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin peut augmenter ou diminuer la dose quotidienne.

VFEND poudre pour solution pour perfusion sera reconstituée et diluée à la concentration correcte par le pharmacien ou l'infirmière de l'hôpital (Voir à la fin de cette notice pour plus d'informations).

Le médicament vous sera administré par perfusion intraveineuse (dans une veine) à une vitesse maximale de 3 mg/kg par heure et pendant 1 à 3 heures.

Si vous ou votre enfant prenez VFEND en prévention d'infections fongiques, votre médecin pourra arrêter VFEND si vous ou votre enfant développez des effets indésirables liés au traitement.

Si une dose de VFEND a été oubliée :

Comme vous recevrez ce traitement sous surveillance médicale étroite, il est improbable qu'une dose soit oubliée. Toutefois, si vous pensez que c'est le cas, informez-en votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre VFEND:

Le traitement par VFEND durera aussi longtemps que votre médecin le conseillera ; cependant la durée de traitement par perfusion ne devra pas être de plus de 6 mois.

Les patients dont le système immunitaire est affaibli ou dont l'infection est grave peuvent avoir besoin d'un traitement au long cours afin d'empêcher le retour de l'infection. Dès que votre état s'améliorera, vous pourrez passer d'un traitement intraveineux à un traitement par comprimés.

Si votre médecin décide d'arrêter le traitement par VFEND, il n'est pas attendu que vous ressentiez d'effet particulier.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

S'il s'en produit, la plupart seront probablement mineurs et passagers. Toutefois, certains peuvent être graves et nécessiter une surveillance médicale.

Effets indésirables graves – arrêtez de prendre VFEND et consultez un médecin immédiatement

- Eruption cutanée
- Jaunisse ; changements dans les tests sanguins de la fonction hépatique
- Pancréatite (inflammation du pancréas)

Autres effets indésirables

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10) :

- Atteintes visuelles (modification de la vision)
- Fièvre
- Eruptions cutanées étendues
- Nausées, vomissements, diarrhée
- Maux de tête
- Gonflement des extrémités
- Douleurs à l'estomac
- Difficultés à respirer.

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Syndrome pseudo-grippal, irritation et inflammation du tractus gastro-intestinal, inflammation des sinus, inflammation des gencives, frissons, faiblesse
- Diminution de certains types de globules rouges ou blancs, diminution du nombre des cellules sanguines appelées plaquettes qui permettent la coagulation du sang
- Réaction allergique ou réponse immunitaire exagérée
- Faibletaux de sucre dans le sang, faible taux de potassium dans le sang, faible taux de sodium dans le sang
- Anxiété, dépression, confusion, agitation, incapacité à trouver le sommeil, hallucinations
- Crises d'épilepsie, tremblements ou mouvements musculaires incontrôlés, picotements ou sensations anormales sur la peau, augmentation du tonus musculaire, somnolence, sensations vertigineuses
- Saignement dans les yeux
- Troubles du rythme cardiaque incluant des battements de cœur très rapides ou très lents, syncope
- Pression artérielle basse, phlébite (formation de caillots sanguins dans les veines)
- Difficulté à respirer, douleur dans la poitrine, gonflement du visage, accumulation de liquide dans les poumons
- Constipation, indigestion, inflammation des lèvres
- Jaunisse, inflammation du foie, rougeur de la peau
- Éruptions cutanées pouvant conduire à la formation importante de vésicules et à un décollement de la peau caractérisé par une zone plate et rouge sur la peau couverte de petites bosses confluentes
- Démangeaisons
- Chute de cheveux
- Mal de dos
- Insuffisance rénale, sang dans les urines, modifications des tests de la fonction rénale

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Inflammation du tractus gastro-intestinal provoquant une diarrhée associée à la prise d'antibiotiques, inflammation des vaisseaux lymphatiques
- Inflammation du tissu fin qui tapisse la paroi interne de l'abdomen et recouvre les organes abdominaux
- Gonflement des ganglions lymphatiques (parfois douloureux), troubles de la coagulation sanguine, défaillance de la moelle osseuse, autres modifications des cellules sanguines (augmentation du nombre d'eosinophiles et diminution du nombre de globules blancs dans le sang)
- Diminution du fonctionnement des glandes surrénales, glande thyroïde pas assez active (hypothyroïdie)
- Trouble cérébral, symptômes ressemblant à la maladie de Parkinson, lésion nerveuse entraînant un engourdissement, une douleur, un picotement ou une sensation de brûlure des mains et des pieds
- Problèmes d'équilibre ou de coordination
- Œdème cérébral
- Vision double, problèmes oculaires graves incluant : douleur et inflammation des yeux et des paupières, mouvements involontaires ou anormaux des yeux, nerf optique abîmé entraînant un handicap visuel, gonflement de la papille optique
- Diminution de la sensibilité au toucher
- Sensations anormales du goût
- Difficultés auditives, bourdonnements dans les oreilles, vertiges
- Inflammation de certains organes internes : pancréas et duodénum, gonflement et inflammation de la langue
- Augmentation de la taille du foie, insuffisance hépatique, maladie de la vésicule biliaire, calculs biliaires
- Inflammation des articulations, inflammation des veines sous la peau (pouvant être associée à la formation d'un caillot sanguin)
- Inflammation des reins, présence de protéines dans les urines
- Fréquence cardiaque très rapide ou pause dans les battements cardiaques
- Electrocardiogramme (ECG) anormal
- Modification de la chimie du sang
- Augmentation du taux de cholestérol dans le sang, augmentation du taux d'urée dans le sang
- Réactions cutanées allergiques (parfois sévères), incluant une éruption cutanée étendue avec vésicules et décollement de la peau, inflammation de la peau, gonflement rapide (œdème) du derme, du tissu sous-cutané, de la muqueuse et des tissus sous-muqueux, plaques de peau épaisse et rouge qui démangent ou douloureuses avec desquamation argentée de la peau, urticaire, coup de soleil ou réaction cutanée sévère faisant suite à une exposition à la lumière ou au soleil, rougeur de la peau et irritation, coloration rouge ou violette de la peau pouvant être causée par la diminution du nombre de plaquettes, eczéma
- Réaction au site d'injection
- Réaction allergique mettant la vie en danger
- Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1000) :
- Somnolence au cours de la perfusion
- Glande thyroïde trop active (hyperthyroïdie)
- Détérioration de la fonction cérébrale liée à une complication grave d'une maladie hépatique
- Nerf optique abîmé entraînant un handicap visuel, opacification de la cornée
- Photosensibilité bulleuse
- Trouble dans lequel le système immunitaire du corps attaque une partie du système nerveux périphérique
- Problèmes sévères de rythme cardiaque pouvant mettre la vie en danger

Autres effets indésirables dont la fréquence est indéterminée, mais qui doivent être signalés immédiatement à votre médecin :

- Cancer de la peau
- Inflammation du tissu entourant les os
- Plaques rouges, squameuses ou lésions de la peau en forme d'anneau qui peuvent être un symptôme d'une maladie auto-immune appelée lupus érythémateux cutané

Des réactions pendant la perfusion sont survenues dans de rares cas avec VFEND (y compris rougeur brusque du visage, fièvre, transpiration, accélération du rythme cardiaque et essoufflement). Votre médecin pourra arrêter la perfusion si ces réactions surviennent.

Comme VFEND peut affecter le foie et les reins, votre médecin doit surveiller le fonctionnement de votre foie et de vos reins par des analyses de sang. Veuillez informer votre médecin si vous avez des douleurs à l'estomac ou si l'aspect de vos selles a changé.

Des cas de cancer de la peau ont été rapportés chez les patients traités par VFEND au long cours.

Les coups de soleil ou les réactions cutanées sévères faisant suite à une exposition à la lumière ou au soleil ont été plus fréquemment observées chez les enfants. Si vous ou votre enfant développez des problèmes cutanés, votre médecin vous adressera peut-être à un dermatologue qui, après la consultation, pourra décider qu'il est important pour vous ou votre enfant d'être suivi régulièrement.

Si l'un de ces effets indésirables persiste ou devient gênant, informez-en votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver VFEND

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Une fois reconstitué, VFEND doit être utilisé immédiatement. Si nécessaire, VFEND peut néanmoins être conservé jusqu'à 24 heures entre 2°C et 8°C (au réfrigérateur). VFEND reconstitué doit être dilué avec une solution pour perfusion compatible (voir à la fin de cette notice pour plus d'informations).

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient VFEND

- La substance active est le voriconazole.

L'autre composant est le sulfobutyle éther bêta-cyclodextrine de sodium.

Chaque flacon contient 200 mg de voriconazole équivalent à 10 mg/ml de solution quand le produit est reconstitué comme indiqué par le pharmacien ou l'infirmière de l'hôpital (voir l'information à la fin de cette notice).

Qu'est-ce que VFEND et contenu de l'emballage extérieur

VFEND est présenté sous forme de flacons en verre à usage unique contenant une poudre pour solution pour perfusion.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Pfizer Limited, Ramsgate Rd,Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Royaume-Uni.

Fabricant

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, France.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**.**

België /Belgique/Belgien
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, КлонБългария
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer GEP, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : +356 21 22 01 74

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

France
Pfizer PFE France
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia
Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

România
Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421–2–3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

Les informations suivantes sont seulement destinées au médecin ou au professionnel médical :

Information sur la reconstitution et la dilution

- VFEND poudre pour solution pour perfusion doit d'abord être reconstituée avec 19 ml d'eau pour préparations injectables ou 19 ml de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9%) afin d'obtenir un volume extractible limpide de 20 ml contenant 10 mg/ml de voriconazole.
- Jeter le flacon de VFEND contenant la poudre pour solution pour perfusion si le vide n'aspire pas le diluant dans le flacon.
- Il est recommandé d'utiliser une seringue standard de 20 ml (non automatique) afin d'être sûr que la quantité exacte (19,0 ml) d'eau pour préparations injectables ou de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9%) est prélevée.
- Ajouter ensuite le volume requis de solution à diluer reconstituée dans une solution pour perfusion compatible recommandée mentionnée ci-dessous afin d'obtenir une solution finale de VFEND contenant 0,5 à 5 mg/ml de voriconazole.
- Ce médicament est seulement à usage unique et toute solution inutilisée doit être éliminée ; seules les solutions transparentes et exemptes de particules doivent être utilisées.
- Ne pas injecter en bolus
- Conditions de conservation, voir rubrique 5 « Comment conserver VFEND »

Volumes requis de solution à diluer VFEND 10 mg/ml

Poids (kg)	**Volume de solution à diluer VFEND (10 mg/ml) requis pour :**				
	Dose de 3 mg/kg (nombre de flacons)	**Dose de 4 mg/kg (nombre de flacons)**	**Dose de 6 mg/kg (nombre de flacons)**	**Dose de 8 mg/kg (nombre de flacons)**	**Dose de 9 mg/kg (nombre de flacons)**
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

VFEND est une substance lyophile stérile sans conservateur pour une dose unique. Par conséquent, d'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement après reconstitution. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation appliquées relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures, entre 2°C et 8°C, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions d'aseptie contrôlées et validées.

Solutions pour perfusion compatibles :

La solution reconstituée peut être diluée avec :

Solution injectable à 9 mg/ml (0,9 %) de chlorure de sodium
Solution de Lactate de Ringer pour perfusion intraveineuse
Solution à 5 % de glucose et solution de Lactate de Ringer pour perfusion intraveineuse
Solution à 5 % de glucose et 0,45 % de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse
Solution à 5 % de glucose pour perfusion intraveineuse
Solution à 5 % de glucose dans 20 mEq de chlorure de potassium pour perfusion intraveineuse
Solution à 0,45 % de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse
Solution à 5 % de glucose et à 0,9 % de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse

La compatibilité de VFEND avec des diluants autres que ceux mentionnés ci-dessus (ou mentionnés au paragraphe « Incompatibilités ») n'est pas connue.

Incompatibilités :

VFEND ne doit pas être administré simultanément via la même ligne ou le même cathéter à d'autres injectables intraveineux, y compris pour nutrition parentérale (par exemple Aminofusine 10 % Plus).

Ne pas pratiquer de perfusion de produits sanguins en même temps que VFEND.

La perfusion de nutrition parentérale totale peut être simultanée à la perfusion de VFEND mais pas par le même cathéter ou canule.

VFEND ne doit pas être dilué avec une solution à 4,2 % de bicarbonate de sodium pour perfusion.

Notice : Information de l'utilisateur

VFEND 200 mg poudre et solvant pour solution pour perfusion
Voriconazole

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de la maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que VFEND et dans quel cas est-il utilisé ?

VFEND contient la substance active voriconazole. VFEND est un médicament antifongique. Il agit en tuant ou en empêchant la croissance de champignons qui provoquent ces infections.

Il est utilisé pour traiter les patients (adultes et enfants âgés de plus de 2 ans) ayant :

- une aspergillose invasive (un type d'infection fongique due à *Aspergillus sp),*
- une candidémie (autre type d'infection fongique due à *Candida sp*) chez les patients non neutropéniques (patients n'ayant pas de taux anormalement bas de globules blancs dans le sang),
- des infections invasives graves à *Candida sp* quand le champignon est résistant au fluconazole (autre médicament antifongique),
- des infections fongiques graves à *Scedosporium sp*. ou à *Fusarium sp*. (2 espèces différentes de champignons).

VFEND est destiné aux patients atteints d'infections fongiques s'aggravant et pouvant menacer le pronostic vital.

Prévention des infections fongiques chez les receveurs de greffe de moelle osseuse à haut risque.

Ce produit doit être utilisé exclusivement sous surveillance médicale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre VFEND ?

N'utilisez jamais VFEND :

- Si vous êtes allergique au voriconazole ou au sulfobutyle éther bêta-cyclodextrine de sodium (mentionnés dans la rubrique 6).

Il est extrêmement important d'avertir votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris tout autre médicament, même obtenu sans ordonnance, ou des médicaments à base de plantes.

Les médicaments suivants ne doivent en aucun cas être pris pendant votre traitement par VFEND :

- Terfénadine (utilisé pour traiter l'allergie)
- Astémizole (utilisé pour traiter l'allergie)
- Cisapride (utilisé pour les problèmes d'estomac)
- Pimozide (utilisé pour traiter certaines maladies mentales)
- Quinidine (utilisé pour les battements de cœur irréguliers)
- Efavirenz (utilisé pour le traitement du VIH) aux doses de 400 mg et plus, une fois par jour
- Rifampicine (utilisé pour le traitement de la tuberculose)
- Carbamazépine (utilisé pour le traitement des crises d'épilepsie)
- Phénobarbital (utilisé pour traiter les insomnies sévères et les crises d'épilepsie)
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple ergotamine et dihydroergotamine ; utilisés pour le traitement de la migraine)
- Sirolimus (utilisé chez les patients qui ont reçu une greffe)
- Ritonavir (utilisé pour le traitement du VIH) aux doses de 400 mg et plus, deux fois par jour
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*), contenu dans des préparations à base de plantes.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre VFEND :

- si vous avez déjà eu une réaction allergique à d'autres médicaments azolés.
- si vous souffrez ou avez souffert d'une maladie du foie. Si c'est le cas, le médecin pourrait vous prescrire une dose plus faible de VFEND. Votre médecin doit aussi surveiller le fonctionnement de votre foie pendant votre traitement par VFEND en pratiquant des analyses de sang.
- si vous avez une cardiomyopathie (maladie du muscle cardiaque), des battements de cœur irréguliers, un rythme du cœur ralenti ou une anomalie détectée à l'électrocardiogramme (ECG), appelée « Syndrome du QTc Long ».

Vous devez éviter toute exposition au soleil pendant votre traitement. Il est important de protéger les zones de votre corps exposées au soleil et d'utiliser de la crème solaire ayant un indice de protection (IP) élevé, car votre peau peut devenir plus sensible aux rayons UV du soleil. Ces précautions s'appliquent également aux enfants.

Pendant votre traitement par VFEND, informez immédiatement votre médecin :

- si vous prenez un coup de soleil
- si une éruption grave ou des cloques apparaissent sur votre peau ou en cas de douleur osseuse,

Si vous présentez des problèmes de peau comme décrits ci-dessus, votre médecin peut vous adresser à un dermatologue qui, après vous avoir vu en consultation, peut décider qu'il est important de vous revoir régulièrement. Il existe un faible risque de développer un cancer de la peau lors de l'utilisation de VFEND sur une longue durée.

Votre médecin doit surveiller le fonctionnement de votre foie et de vos reins par des analyses de sang.

Enfants et adolescents

VFEND ne doit pas être donné aux enfants âgés de moins de 2 ans.

Autres médicaments et VFEND

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris ceux obtenus sans ordonnance.

Certains médicaments pris en même temps que VFEND peuvent modifier l'action de VFEND ou VFEND peut affecter la manière dont ils agissent.

Avertissez votre médecin si vous prenez le médicament suivant car il faut éviter, dans la mesure du possible de prendre VFEND avec :

- Ritonavir (utilisé pour le traitement du VIH) aux doses de 100 mg deux fois par jour.

Avertissez votre médecin si vous prenez l’un des médicaments suivants, car un traitement simultané avec VFEND doit être évité dans la mesure du possible. Un ajustement de la posologie de voriconazole pourra être nécessaire :

- Rifabutine (utilisé pour le traitement de la tuberculose). Si vous êtes déjà traité par la rifabutine, votre formulation sanguine et les effets indésirables pouvant être liés à la prise de rifabutine devront être surveillés.
- Phénytoïne (utilisé pour le traitement de l’épilepsie). Si vous êtes déjà traité par la phénytoïne, votre concentration sanguine de phénytoïne devra être surveillée pendant votre traitement par VFEND et votre dose pourra être adaptée.

Avertissez votre médecin si vous prenez l’un des médicaments suivants, car un ajustement de la posologie ou une surveillance peuvent être nécessaires afin de vérifier que ces médicaments et/ou VFEND ont toujours l’effet recherché :

- Warfarine et autres anticoagulants (par exemple phenprocoumone, acénocoumarol, utilisés pour ralentir la coagulation du sang)
- Ciclosporine (utilisé chez les patients ayant reçu une greffe)
- Tacrolimus (utilisé chez les patients ayant reçu une greffe)
- Sulfonylurées (par exemple tolbutamide, glipizide, glyburide) (utilisés chez les diabétiques)
- Statines (par exemple atorvastatine, simvastatine) (utilisés pour faire baisser le taux de cholestérol)
- Benzodiazépines (par exemple midazolam, triazolam) (utilisés pour traiter les insomnies sévères et le stress)
- Oméprazole (utilisé pour le traitement des ulcères)
- Contraceptifs oraux (si vous prenez simultanément VFEND et des contraceptifs oraux, vous pouvez avoir des effets indésirables comme des nausées et des troubles menstruels)
- Alcaloïdes de la pervenche (par exemple vincristine et vinblastine) (utilisés pour le traitement du cancer)
- Indinavir et les autres inhibiteurs de la protéase du VIH (utilisés pour le traitement du VIH) ;
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (par exemple éfavirenz, delavirdine, nevirapine) (utilisés pour le traitement du VIH) (certaines doses d'éfavirenz NE peuvent PAS être prises en même temps que VFEND)
- Méthadone (utilisée pour traiter la dépendance à l’héroïne)
- Alfentanil et fentanyl et autres opiacés d’action rapide tels que sufentanil (utilisés comme antidouleurs lors d'interventions chirurgicales)
- Oxycodone et autres opiacés d’action longue tels que hydrocodone (utilisés pour les douleurs modérées à intenses) ;
- Anti-Inflammatoires Non Stéroidiens (par exemple ibuprofène, diclofénac) (utilisés pour le traitement des douleurs et de l’inflammation)
- Fluconazole (utilisé contre les infections fongiques)
- Evérolimus (utilisé pour traiter le cancer du rein à un stade avancé et chez les patients transplantés)

Grossesse et allaitement

VFEND ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'avis contraire de votre médecin. Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser un moyen de contraception efficace. Si vous tombez enceinte au cours d'un traitement par VFEND, contactez immédiatement votre médecin.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

VFEND peut troubler la vue ou accroître de manière gênante votre sensibilité à la lumière. Si c'est le cas, ne conduisez pas ou ne manipulez aucun outils ou machines. Contactez votre médecin si vous constatez ce type de réaction.

VFEND contient du sodium

Chaque flacon de VFEND contient 217,6 mg de sodium. Ceci doit être pris en considération si vous suivez un régime strictement contrôlé en sodium.

3. Comment prendre VFEND

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin déterminera quelle dose vous convient en fonction de votre poids et du type d'infection dont vous souffrez.

Votre médecin pourrait changer la dose en fonction de votre état.

La dose recommandée chez les adultes (y compris les patients âgés) est la suivante :

	Voie Intraveineuse	
Dose pendant les premières 24 heures (Dose de charge)	6 mg/kg toutes les 12 heures pendant les premières 24 heures	
Dose après les premières 24 heures (Dose d'entretien)	4 mg/kg deux fois par jour	

En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin peut diminuer la dose quotidienne à 3 mg/kg deux fois par jour.

Le médecin peut décider de diminuer la dose si vous avez une cirrhose légère à modérée.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La dose recommandée chez les enfants et les adolescents est la suivante :

	Voie Intraveineuse	
	Enfants âgés de 2 à moins de 12 ans et adolescents âgés de 12 à 14 ans pesant moins de 50 kg	Adolescents âgés de 12 à 14 ans pesant 50 kg ou plus; et tous les adolescents de plus de 14 ans
Dose pendant les premières 24 heures (Dose de charge)	9 mg/kg toutes les 12 heures pendant les premières 24 heures	6 mg/kg toutes les 12 heures pendant les premières 24 heures
Dose après les premières 24 heures (Dose d'entretien)	8 mg/kg deux fois par jour	4 mg/kg deux fois par jour

En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin peut augmenter ou diminuer la dose quotidienne.

VFEND poudre et solvant pour solution pour perfusion sera reconstituée et diluée à la concentration correcte par le pharmacien ou l'infirmière de l'hôpital (Voir à la fin de cette notice pour plus d'informations).

Le médicament vous sera administré par perfusion intraveineuse (dans une veine) à une vitesse maximale de 3 mg/kg par heure et pendant 1 à 3 heures.

Si vous ou votre enfant prenez VFEND en prévention d'infections fongiques, votre médecin pourra arrêter VFEND si vous ou votre enfant développez des effets indésirables liés au traitement.

Si une dose de VFEND a été oubliée :

Comme vous recevrez ce traitement sous surveillance médicale étroite, il est improbable qu'une dose soit oubliée. Toutefois, si vous pensez que c'est le cas, informez-en votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre VFEND:

Le traitement par VFEND durera aussi longtemps que votre médecin le conseillera ; cependant la durée de traitement par perfusion ne devra pas être de plus de 6 mois.

Les patients dont le système immunitaire est affaibli ou dont l'infection est grave peuvent avoir besoin d'un traitement au long cours afin d'empêcher le retour de l'infection. Dès que votre état s'améliorera, vous pourrez passer d'un traitement intraveineux à un traitement par comprimés.

Si votre médecin décide d'arrêter le traitement par VFEND, il n'est pas attendu que vous ressentiez d'effet particulier.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

S'il s'en produit, la plupart seront probablement mineurs et passagers. Toutefois, certains peuvent être graves et nécessiter une surveillance médicale.

Effets indésirables graves – arrêtez de prendre VFEND et consultez un médecin immédiatement

- Eruption cutanée
- Jaunisse ; changements dans les tests sanguins de la fonction hépatique
- Pancréatite (inflammation du pancréas)

Autres effets indésirables

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10) :

- Atteintes visuelles (modification de la vision)
- Fièvre
- Eruptions cutanées étendues
- Nausées, vomissements, diarrhée
- Maux de tête
- Gonflement des extrémités
- Douleurs à l'estomac
- Difficultés à respirer.

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Syndrome pseudo-grippal, irritation et inflammation du tractus gastro-intestinal, inflammation des sinus, inflammation des gencives, frissons, faiblesse
- Diminution de certains types de globules rouges ou blancs, diminution du nombre des cellules sanguines appelées plaquettes qui permettent la coagulation du sang
- Réaction allergique ou réponse immunitaire exagérée
- Faible taux de sucre dans le sang, faible taux de potassium dans le sang, faible taux de sodium dans le sang
- Anxiété, dépression, confusion, agitation, incapacité à trouver le sommeil, hallucinations
- Crises d'épilepsie, tremblements ou mouvements musculaires incontrôlés, picotements ou sensations anormales sur la peau, augmentation du tonus musculaire, somnolence, sensations vertigineuses
- Saignement dans les yeux
- Troubles du rythme cardiaque incluant des battements de cœur très rapides ou très lents, syncope
- Pression artérielle basse, phlébite (formation de caillots sanguins dans les veines)
- Difficulté à respirer, douleur dans la poitrine, gonflement du visage, accumulation de liquide dans les poumons
- Jaunisse, inflammation du foie, rougeur de la peau
- Éruptions cutanées pouvant conduire à la formation importante de vésicules et à un décollement de la peau caractérisé par une zone plate et rouge sur la peau couverte de petites bosses confluentes
- Démangeaisons
- Chute de cheveux
- Mal de dos
- Insuffisance rénale, sang dans les urines, modifications des tests de la fonction rénale

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Inflammation du tractus gastro-intestinal provoquant une diarrhée associée à la prise d'antibiotiques, inflammation des vaisseaux lymphatiques
- Inflammation du tissu fin qui tapisse la paroi interne de l'abdomen et recouvre les organes abdominaux
- Gonflement des ganglions lymphatiques (parfois douloureux), troubles de la coagulation sanguine, défaillance de la moelle osseuse, autres modifications des cellules sanguines (augmentation du nombre d'eosinophiles et diminution du nombre de globules blancs dans le sang)
- Diminution du fonctionnement des glandes surrénales, glande thyroïde pas assez active (hypothyroïdie)
- Trouble cérébral, symptômes ressemblant à la maladie de Parkinson, lésion nerveuse entraînant un engourdissement, une douleur, un picotement ou une sensation de brûlure des mains et des pieds
- Problèmes d'équilibre ou de coordination
- Œdème cérébral
- Vision double, problèmes oculaires graves incluant : douleur et inflammation des yeux et des paupières, mouvements involontaires ou anormaux des yeux, nerf optique abîmé entraînant un handicap visuel, gonflement de la papille optique
- Diminution de la sensibilité au toucher
- Sensations anormales du goût
- Difficultés auditives, bourdonnements dans les oreilles, vertiges
- Inflammation de certains organes internes : pancréas et duodénum, gonflement et inflammation de la langue
- Augmentation de la taille du foie, insuffisance hépatique, maladie de la vésicule biliaire, calculs biliaires
- Inflammation des articulations, inflammation des veines sous la peau (pouvant être associée à la formation d'un caillot sanguin)
- Inflammation des reins,présence de protéines dans les urines
- Fréquence cardiaque très rapide ou pause dans les battements cardiaques
- Electrocardiogramme (ECG) anormal
- Augmentation du taux de cholestérol dans le sang, augmentation du taux d'urée dans le sang
- Réactions cutanées allergiques (parfois sévères), incluant une éruption cutanée étendue avec vésicules et décollement de la peau, inflammation de la peau, gonflement rapide (œdème) du derme, du tissu sous-cutané, de la muqueuse et des tissus sous-muqueux, plaques de peau épaisse et rouge qui démangent ou douloureuses avec desquamation argentée de la peau, urticaire, coup de soleil ou réaction cutanée sévère faisant suite à une exposition à la lumière ou au soleil, rougeur de la peau et irritation, coloration rouge ou violette de la peau pouvant être causée par la diminution du nombre de plaquettes, eczéma
- Réaction au site d'injection
- Réaction allergique mettant la vie en danger

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1000) :

- Somnolence au cours de la perfusion
- Glande thyroïde trop active (hyperthyroïdie)
- Détérioration de la fonction cérébrale liée à une complication grave d'une maladie hépatique
- Nerf optique abîmé entraînant un handicap visuel, opacification de la cornée
- Photosensibilité bulleuse
- Trouble dans lequel le système immunitaire du corps attaque une partie du système nerveux périphérique
- Problèmes sévères de rythme cardiaque pouvant mettre la vie en danger

Autres effets indésirables dont la fréquence est indéterminée, mais qui doivent être signalés immédiatement à votre médecin :

- Cancer de la peau
- Inflammation du tissu entourant les os
- Plaques rouges, squameuses ou lésions de la peau en forme d'anneau qui peuvent être un symptôme d'une maladie auto-immune appelée lupus érythémateux cutané

Des réactions pendant la perfusion sont survenues dans de rares cas avec VFEND (y compris rougeur brusque du visage, fièvre, transpiration, accélération du rythme cardiaque et essoufflement). Votre médecin pourra arrêter la perfusion si ces réactions surviennent.

Comme VFEND peut affecter le foie et les reins, votre médecin doit surveiller le fonctionnement de votre foie et de vos reins par des analyses de sang. Veuillez informer votre médecin si vous avez des douleurs à l'estomac ou si l'aspect de vos selles a changé.

Des cas de cancer de la peau ont été rapportés chez les patients traités par VFEND au long cours.

Les coups de soleil ou les réactions cutanées sévères faisant suite à une exposition à la lumière ou au soleil ont été plus fréquemment observées chez les enfants. Si vous ou votre enfant développez des problèmes cutanés, votre médecin vous adressera peut-être à un dermatologue qui, après la consultation, pourra décider qu'il est important pour vous ou votre enfant d'être suivi régulièrement.

Si l'un de ces effets indésirables persiste ou devient gênant, informez-en votre médecin.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver VFEND

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Une fois que la poudre du flacon est reconstituée, VFEND doit être utilisé immédiatement. Si nécessaire, VFEND peut néanmoins être conservé jusqu'à 24 heures entre 2°C et 8°C (au réfrigérateur) avec la poche de perfusion. La solution de VFEND reconstituée doit être encore diluée avec du chlorure de sodium (0,9 %) dans la poche de perfusion avant d'être perfusée. La poche contenant la solution de VFEND reconstituée et diluée doit être utilisée immédiatement, mais si nécessaire, elle peut être conservée pendant 24 heures au maximum à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (au réfrigérateur) ou à température ambiante. (Voir à la fin de cette notice pour plus d'informations).

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l’emballage et autres informations

Ce que contient VFEND

- La substance active est le voriconazole.

L’autre composant est le sulfobutyle éther bêta-cyclodextrine de sodium.
Chaque flacon contient 200 mg de voriconazole équivalent à 10 mg/ml de solution quand le produit est reconstitué comme indiqué par le pharmacien ou l’infirmière de l’hôpital (voir l’information à la fin de cette notice).

Chaque poche contient 50 ml de chlorure de sodium à 0,9 % dans de l’eau pour préparations injectables.

Qu’est-ce que VFEND et contenu de l’emballage extérieur

VFEND poudre et solvant pour solution pour perfusion se présente sous forme de kit d’administration contenant :

- VFEND poudre pour solution pour perfusion en flacon en verre à usage unique.
- Solvant de VFEND pour solution pour perfusion dans une poche pour perfusion en polypropylène stérile, à usage unique avec suremballage.
- Une seringue stérile, à usage unique.
- Un adaptateur pour flacon stérile, à usage unique.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Pfizer Limited, Ramsgate Rd,Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Royaume-Uni.

Fabricant

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, France.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l’autorisation de mise sur le marché**.**

België /Belgique/Belgien
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, КлонБългария
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : +356 21 22 01 74

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer GEP, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer PFE France
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia
Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

România
Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421–2–3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l’Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

Les informations suivantes sont seulement destinées au médecin ou au professionnel médical :

Volumes requis de solution à diluer VFEND 10 mg/ml

Poids (kg)	**Volume de solution à diluer VFEND (10 mg/ml) requis pour :**				
	Dose de 3 mg/kg (nombre de flacons)	**Dose de 4 mg/kg (nombre de flacons)**	**Dose de 6 mg/kg (nombre de flacons)**	**Dose de 8 mg/kg (nombre de flacons)**	**Dose de 9 mg/kg (nombre de flacons)**
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

VFEND est une substance lyophile stérile sans conservateur pour une dose unique. Par conséquent, d'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement après reconstitution.

Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation appliquées pour le flacon reconstitué relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures, entre 2°C et 8°C, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions d'aseptie contrôlées et validées.

Incompatibilités :

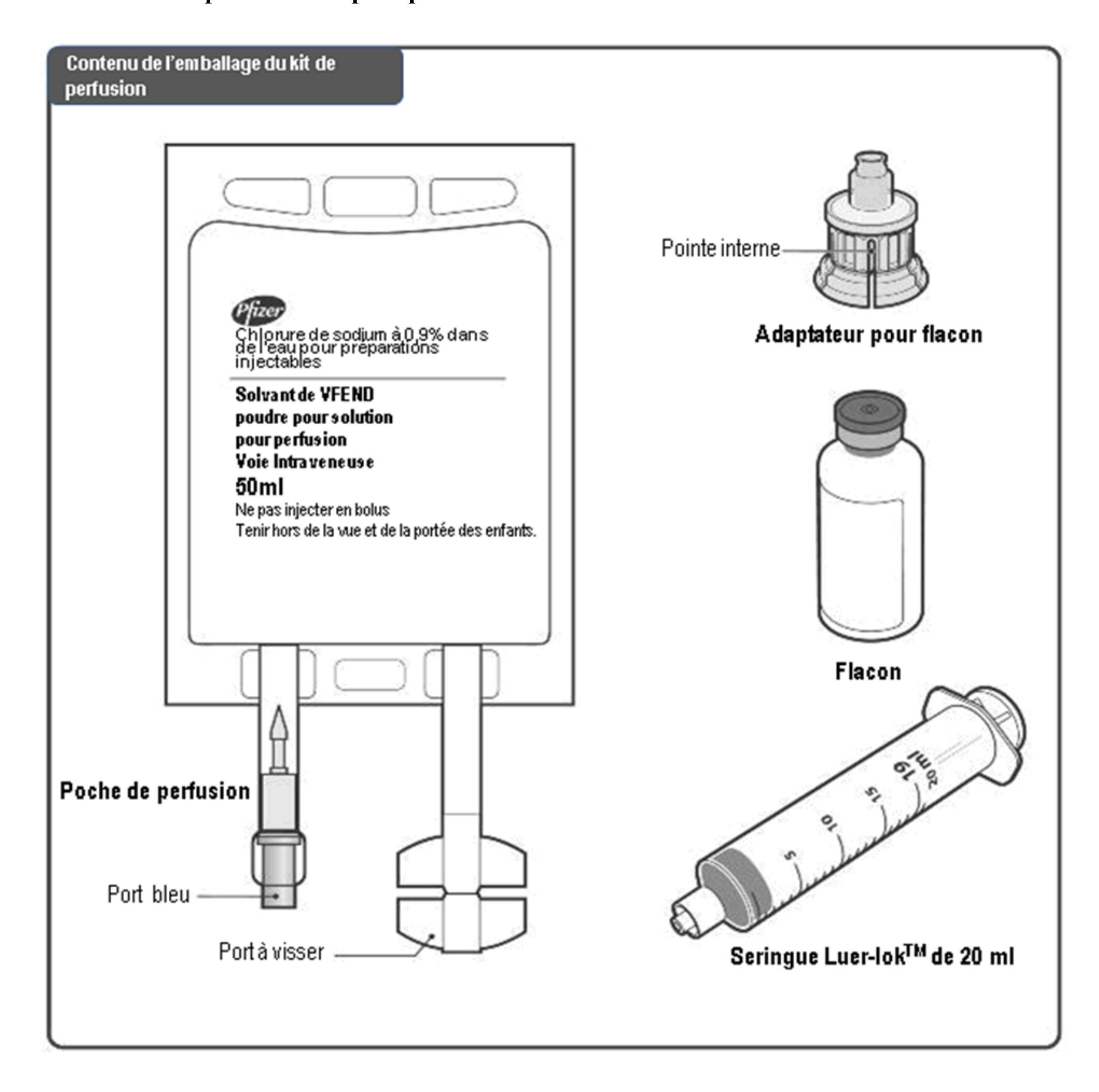
VFEND ne doit pas être administré simultanément via la même ligne ou le même cathéter à d'autres injectables intraveineux, y compris pour nutrition parentérale (par exemple Aminofusine 10 % Plus).

Ne pas pratiquer de perfusion de produits sanguins en même temps que VFEND.

La perfusion de nutrition parentérale totale peut être simultanée à la perfusion de VFEND mais pas par le même cathéter ou canule.

VFEND ne doit pas être dilué avec une solution à 4,2 % de bicarbonate de sodium pour perfusion.

Instructions pour l'utilisation du kit :
Poudre et solvant pour solution pour perfusion VFEND



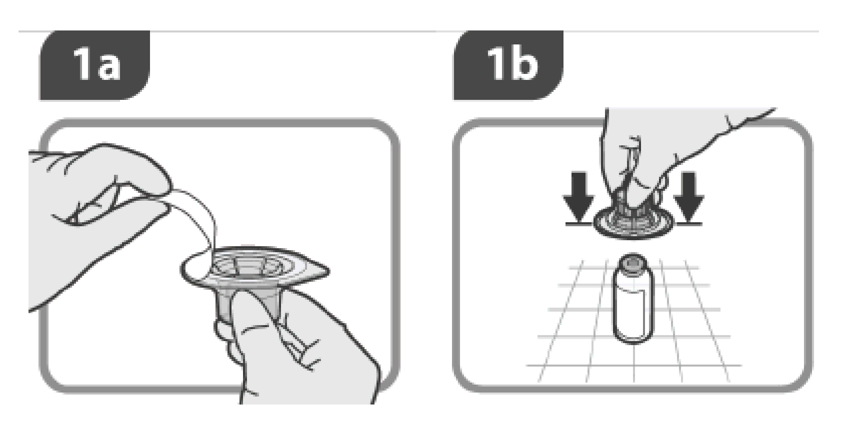
Instructions importantes pour une utilisation sûre et efficace du kit de perfusion

La préparation du kit doit se faire selon des procédures aseptiques
La poche doit être retournée lors de l'ajout du voriconazole reconstitué

Étape 1

1a Enlever la pellicule de protection de l'adaptateur pour flacon. Ne pas retirer le bouchon.

1b Pour préparer le flacon intraveineux pour reconstitution, retirer la bande en plastique du flacon et essuyer le haut du flacon avec un tampon antiseptique. Placer le flacon sur une surface plane. Veiller à ce que la pointe interne de l'adaptateur pour flacon soit placée au centre du septum du flacon et enfoncer fermement l'adaptateur sur le flacon jusqu'à ce qu'il soit bien fixé.

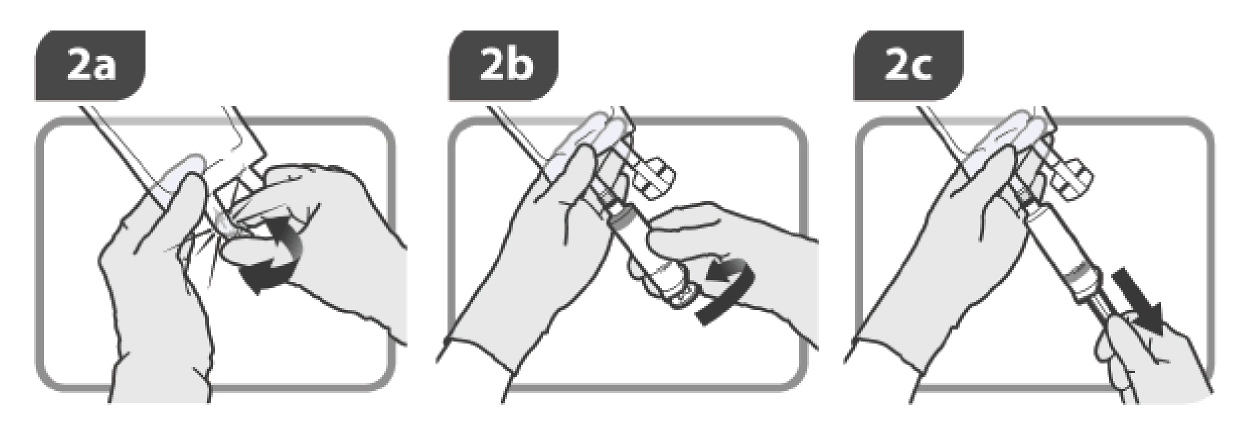


Étape 2

2a Ouvrir le port bleu. Incliner le tube externe à 90° dans les deux sens pour bien le casser.

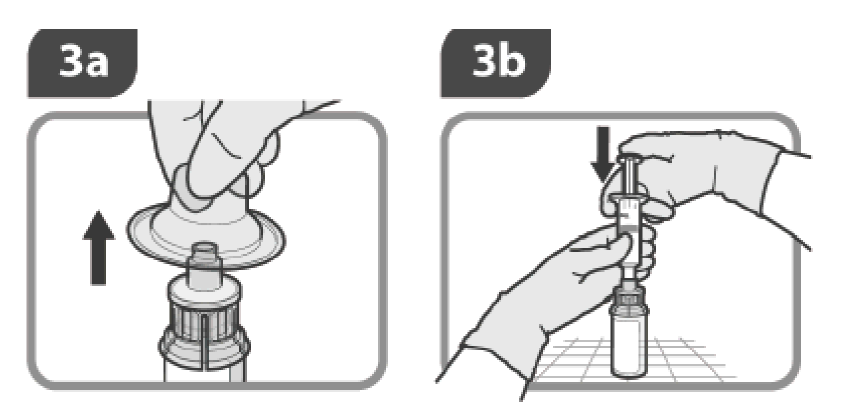
2b Enfoncer complètement le piston de la seringue. Enfoncer et visser fermement la seringue sur le port bleu.

2c Aspirer exactement 19 ml de solution et dévisser la seringue.



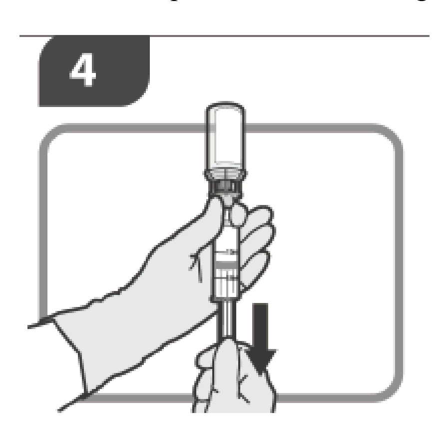
Étape 3

3a Retirer le bouchon de l'adaptateur pour flacon et l'éliminer.
3b Visser la seringue sur l'adaptateur pour flacon. En maintenant le flacon en position verticale, vider le contenu de la seringue dans le flacon.
3c Remuer doucement le flacon jusqu'à ce que la poudre soit dissoute. Contrôler le flacon. Si des particules sont visibles, le remuer à nouveau et le recontrôler.



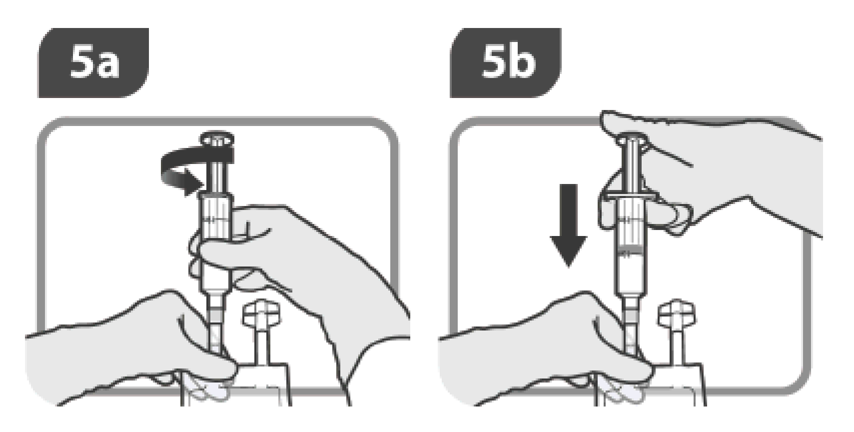
Étape 4

4 Retourner délicatement le flacon. Aspirer lentement le volume de solution requis. Si de grandes quantités d'air ou de médicament sont injectées dans le flacon alors qu'il est retourné, l'aspiration peut se bloquer. Dans ce cas, remettre le flacon en position debout et tirer sur le piston pour le faire remonter dans le corps de la seringue. Lorsqu'il est remonté, procéder comme indiqué. Dévisser la seringue et jeter l'adaptateur pour flacon et le flacon.



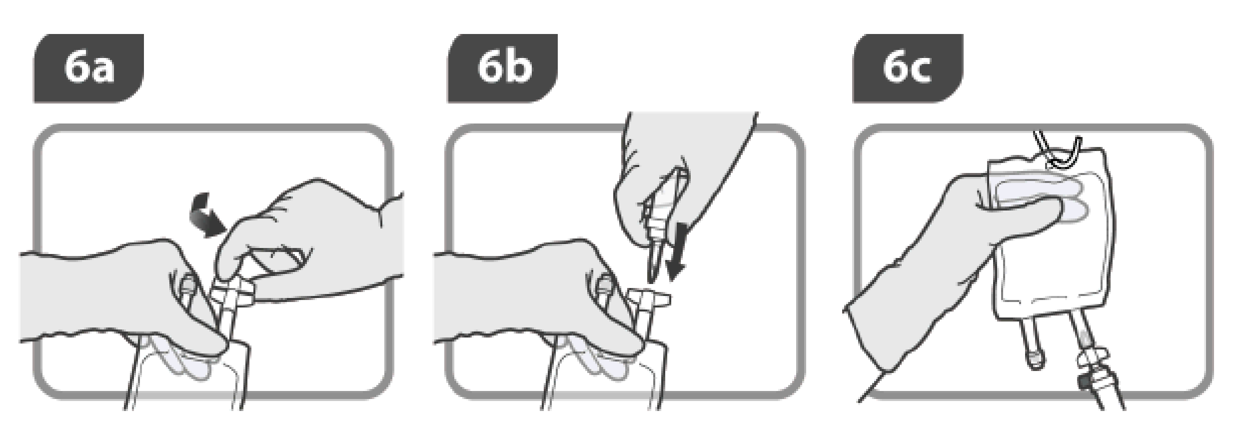
Étape 5

5a Retourner la poche de perfusion et visser la seringue sur le port bleu.
5b Vider le contenu de la seringue dans la poche. Retirer la seringue. Mélanger doucement le contenu de la poche de perfusion. Si des particules sont visibles, jeter la poche de perfusion.



Étape 6

6a Retourner la poche de perfusion. Ouvrir le port à visser.
6b Tout en maintenant la poche de perfusion retournée, brancher la tubulure de perfusion.
6c Purger la tubulure à perfusion en suivant les instructions du fabricant. Accrocher la poche de perfusion.



Étape 7

7a Fixer la tubulure de perfusion au site de perfusion du patient. **Régler le débit de perfusion avec précision.**
7b Lorsque la perfusion débute, ne pas presser manuellement la poche de perfusion car cela peut modifier le débit de perfusion et introduire de l'air dans la tubulure de perfusion.

Notice : Information de l'utilisateur

VFEND 40 mg/ml poudre pour suspension buvable
Voriconazole

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de la maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que VFEND et dans quel cas est-il utilisé ?

VFEND contient la substance active voriconazole. VFEND est un médicament antifongique. Il agit en tuant ou en empêchant la croissance des champignons qui provoquent ces infections.

Il est utilisé pour traiter les patients (adultes et enfants âgés de plus de 2 ans) ayant :

- une aspergillose invasive (un type d'infection fongique due à *Aspergillus sp),*
- une candidémie (autre type d'infection fongique due à *Candida sp*) chez les patients non neutropéniques (patients n'ayant pas de taux anormalement bas de globules blancs dans le sang),
- des infections invasives graves à *Candida sp* quand le champignon est résistant au fluconazole (autre médicament antifongique),
- des infections fongiques graves à *Scedosporium sp*. ou à *Fusarium sp*. (2 espèces différentes de champignons).

VFEND est destiné aux patients atteints d'infections fongiques s'aggravant et pouvant menacer le pronostic vital.

Prévention des infections fongiques chez les receveurs de greffe de moelle osseuse à haut risque.

Ce produit doit être utilisé exclusivement sous surveillance médicale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre VFEND ?

Ne prenez jamais VFEND :

Si vous êtes allergique au voriconazole ou à l'un des autres composants contenus dans VFEND (mentionnés dans la rubrique 6).

Il est extrêmement important d'avertir votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris tout autre médicament, même obtenu sans ordonnance, ou des médicaments à base de plantes.

Les médicaments suivants ne doivent en aucun cas être pris pendant votre traitement par VFEND :

- Terfénadine (utilisé pour traiter l'allergie)
- Astémizole (utilisé pour traiter l'allergie)
- Cisapride (utilisé pour les problèmes d'estomac)
- Pimozide (utilisé pour traiter certaines maladies mentales)
- Quinidine (utilisé pour les battements de cœur irréguliers)
- Rifampicine (utilisé pour le traitement de la tuberculose)
- Efavirenz (utilisé pour le traitement du VIH) aux doses de 400 mg et plus, une fois par jour
- Carbamazépine (utilisé pour le traitement des crises d'épilepsie)
- Phénobarbital (utilisé pour traiter les insomnies sévères et les crises d'épilepsie)
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple ergotamine et dihydroergotamine; utilisés pour le traitement de la migraine)
- Sirolimus (utilisé chez les patients qui ont reçu une greffe)
- Ritonavir (utilisé pour le traitement du VIH) aux doses de 400 mg et plus, deux fois par jour
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*), contenu dans des préparations à base de plantes.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre VFEND :

- si vous avez déjà eu une réaction allergique à d'autres médicaments azolés.
- si vous souffrez ou avez souffert d'une maladie du foie. Si c'est le cas, le médecin pourrait vous prescrire une dose plus faible de VFEND. Votre médecin doit aussi surveiller le fonctionnement de votre foie pendant votre traitement par VFEND en pratiquant des analyses de sang.
- si vous avez une cardiomyopathie (maladie du muscle cardiaque), des battements de cœur irréguliers, un rythme du cœur ralenti ou une anomalie détectée à l'électrocardiogramme (ECG), appelée « Syndrome du QTc Long ».

Vous devez éviter toute exposition au soleil pendant votre traitement. Il est important de protéger les zones de votre corps exposées au soleil et d'utiliser de la crème solaire ayant un indice de protection (IP) élevé, car votre peau peut devenir plus sensible aux rayons UV du soleil. Ces précautions s'appliquent également aux enfants.

Pendant votre traitement par VFEND, informez immédiatement votre médecin :

- si vous prenez un coup de soleil
- si une éruption grave ou des cloques apparaissent sur votre peau ou en cas de douleur osseuse,

Si vous présentez des problèmes de peau comme décrits ci-dessus, votre médecin peut vous adresser à un dermatologue qui, après vous avoir vu en consultation, peut décider qu'il est important de vous revoir régulièrement. Il existe un faible risque de développer un cancer de la peau lors de l'utilisation de VFEND sur une longue durée.

Votre médecin doit surveiller le fonctionnement de votre foie et de vos reins par des analyses de sang.

Enfants et adolescents

VFEND ne doit pas être donné aux enfants âgés de moins de 2 ans.

Autres médicaments et VFEND

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris ceux obtenus sans ordonnance.

Certains médicaments pris en même temps que VFEND peuvent modifier l'action de VFEND ou VFEND peut affecter la manière dont ils agissent.

Avertissez votre médecin si vous prenez le médicament suivant car il faut éviter, dans la mesure du possible de prendre VFEND avec :

Ritonavir (utilisé pour le traitement du VIH) aux doses de 100 mg deux fois par jour

Avertissez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants, car un traitement simultané avec VFEND doit être évité dans la mesure du possible. Un ajustement de la posologie de voriconazole pourra être nécessaire :

- Rifabutine (utilisé pour le traitement de la tuberculose). Si vous êtes déjà traité par la rifabutine, votre formulation sanguine et les effets indésirables pouvant être liés à la prise de rifabutine devront être surveillés.
- Phénytoïne (utilisé pour le traitement de l'épilepsie). Si vous êtes déjà traité par la phénytoïne, votre concentration sanguine de phénytoïne devra être surveillée pendant votre traitement par VFEND et votre dose pourra être adaptée.

Avertissez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants, car un ajustement de la posologie ou une surveillance peuvent être nécessaires afin de vérifier que ces médicaments et/ou VFEND ont toujours l'effet recherché :

- Warfarine et autres anticoagulants (par exemple phenprocoumone, acénocoumarol, utilisés pour ralentir la coagulation du sang)
- Ciclosporine (utilisé chez les patients ayant reçu une greffe)
- Tacrolimus (utilisé chez les patients ayant reçu une greffe)
- Sulfonylurées (par exemple tolbutamide, glipizide, glyburide) (utilisés chez les diabétiques)
- Statines (par exemple atorvastatine, simvastatine) (utilisés pour faire baisser le taux de cholestérol)
- Benzodiazépines (par exemple midazolam, triazolam) (utilisés pour traiter les insomnies sévères et le stress)
- Oméprazole (utilisé pour le traitement des ulcères)
- Contraceptifs oraux (si vous prenez simultanément VFEND et des contraceptifs oraux, vous pouvez avoir des effets indésirables comme des nausées et des troubles menstruels)
- Alcaloïdes de la pervenche (par exemple vincristine et vinblastine) (utilisés pour le traitement du cancer)
- Indinavir et les autres inhibiteurs de la protéase du VIH (utilisés pour le traitement du VIH)
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (par exemple éfavirenz, delavirdine, nevirapine) (utilisés pour le traitement du VIH) (certaines doses d'éfavirenz NE peuvent PAS être prises en même temps que VFEND)
- Méthadone (utilisée pour traiter la dépendance à l'héroïne)
- Alfentanil et fentanyl et autres opiacés d'action rapide tels que sufentanil (utilisés comme antidouleurs lors d'interventions chirurgicales)
- Oxycodone et autres opiacés d'action longue tels que hydrocodone (utilisés pour les douleurs modérées à intenses)
- Anti-Inflammatoires Non Stéroidiens (par exemple ibuprofène, diclofénac) (utilisés pour le traitement des douleurs et de l'inflammation)
- Fluconazole (utilisé contre les infections fongiques)
- Evérolimus (utilisé pour traiter le cancer du rein à un stade avancé et chez les patients transplantés)

Grossesse et allaitement

VFEND ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'avis contraire de votre médecin. Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser un moyen de contraception efficace. Si vous tombez enceinte au cours d' un traitement par VFEND, contactez immédiatement votre médecin.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

VFEND peut troubler la vue ou accroître de manière gênante votre sensibilité à la lumière. Si c'est le cas, ne conduisez pas ou ne manipulez aucun outils ou machines. Contactez votre médecin si vous constatez ce type de réaction.

VFEND contient du saccharose

La suspension de VFEND contient 0,54 g de saccharose par ml de suspension. Si votre médecin vous a informé(e) que vous présentiez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre VFEND.

3. Comment prendre VFEND

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin déterminera quelle dose vous convient en fonction de votre poids et du type d'infection dont vous souffrez.

La dose recommandée chez les adultes (y compris les patients âgés) est la suivante :

	Suspension buvable	
	Patients de 40 kg et plus	Patients de moins de 40 kg
Dose pendant les premières 24 heures (Dose de charge)	400 mg (10 ml) toutes les 12 heures pendant les premières 24 heures	200 mg (5 ml) toutes les 12 heures pendant les premières 24 heures
Dose après les premières 24 heures (Dose d'entretien)	200 mg (5 ml) deux fois par jour	100 mg (2,5 ml) deux fois par jour

En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin peut augmenter la dose quotidienne à 300 mg deux fois par jour.

Le médecin peut décider de diminuer la dose si vous avez une cirrhose légère à modérée.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La dose recommandée chez les enfants et les adolescents est la suivante :

	Suspension buvable	
	Enfants âgés de 2 à moins de 12 ans et adolescents âgés de 12 à 14 ans pesant moins de 50 kg	Adolescents âgés de 12 à 14 ans pesant 50 kg ou plus; et tous les adolescents de plus de 14 ans
Dose pendant les premières 24 heures (Dose de charge)	Votre traitement commencera par une perfusion	400 mg toutes les 12 heures pendant les premières 24 heures
Dose après les premières 24 heures (Dose d'entretien)	9 mg/kg deux fois par jour (dose maximale de 350 mg deux fois par jour)	200 mg deux fois par jour

En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin peut augmenter ou diminuer la dose quotidienne.

Prenez votre VFEND suspension buvable au moins une heure avant ou deux heures après un repas.

Si vous ou votre enfant prenez VFEND en prévention d'infections fongiques, votre médecin pourra arrêter VFEND si vous ou votre enfant développez des effets indésirables liés au traitement.

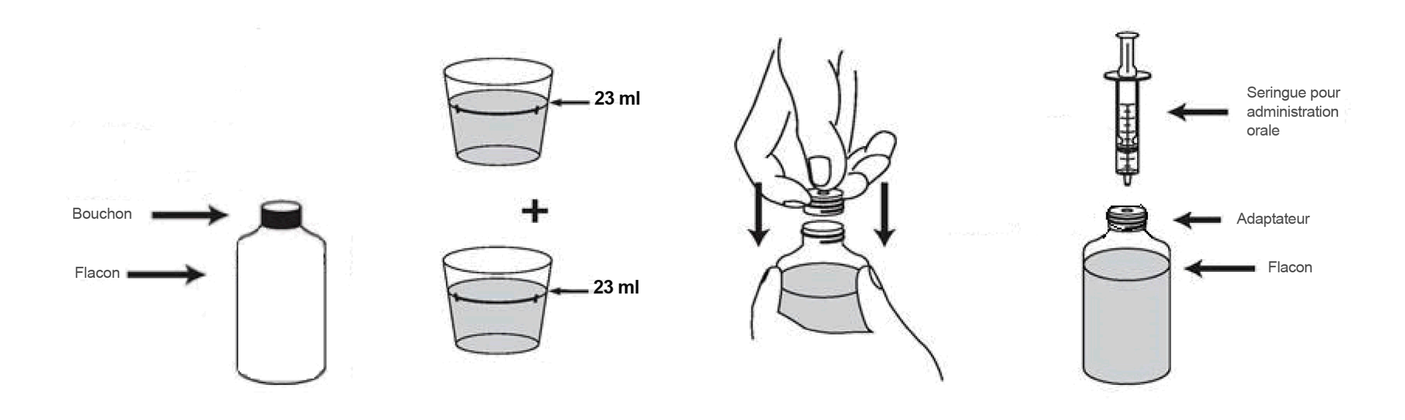
VFEND suspension ne doit être mélangée à aucun autre médicament. Après reconstitution, la suspension ne doit pas être diluée davantage avec de l'eau ou d'autres liquides.

Mode de reconstitution de la suspension :

Il est recommandé que votre pharmacien vous prépare la suspension VFEND avant de vous la donner.
VFEND suspension est reconstituée lorsqu'elle se présente sous forme liquide. Si elle se présente sous forme de poudre sèche, vous devez reconstituer la suspension buvable en suivant les indications ci-dessous.

1. Tapotez le flacon pour libérer la poudre.
2. Retirez le bouchon.
3. Ajoutez 2 godets doseurs (godet doseur contenu dans la boîte) d'eau (pour un total de 46 ml) au flacon. Remplissez le godet doseur jusqu'en haut de la graduation, puis versez l'eau dans le flacon. Vous devez toujours ajouter un total de 46 ml d'eau, quelle que soit la dose que vous prenez.
4. Remettez le bouchon et agitez vigoureusement le flacon pendant environ 1 minute. Après la reconstitution, le volume total de la suspension doit être de 75 ml.
5. Retirez le bouchon. Enfoncez l'adaptateur de flacon sur le goulot (voir figure ci-dessous). L'adaptateur fourni vous permet de prélever le médicament du flacon à la seringue pour administration orale. Remettez le bouchon sur le flacon.

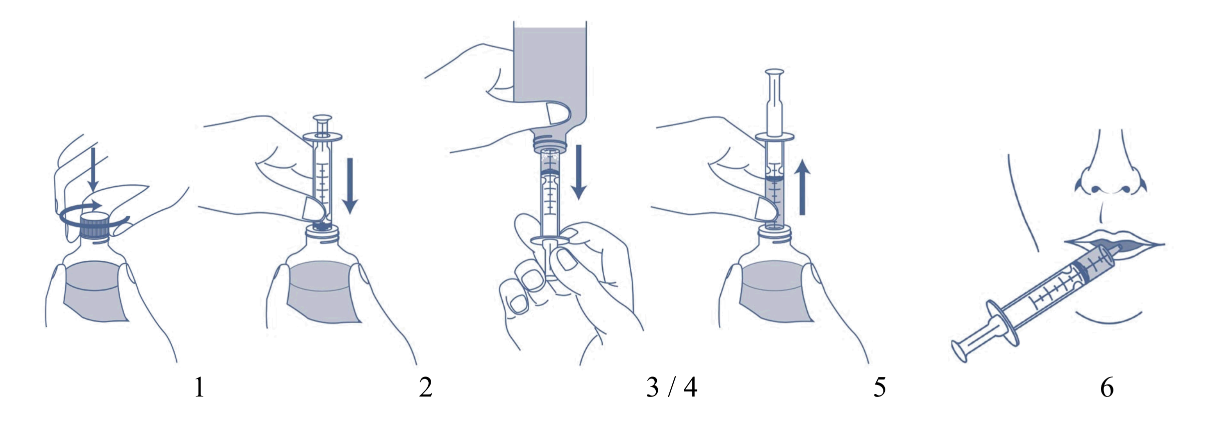
6. Noter la date de péremption de la suspension reconstituée sur l'étiquette du flacon (la durée de conservation de la suspension reconstituée est de 14 jours). Toute suspension non utilisée doit être jetée après cette date.



Mode d'emploi :

Votre pharmacien doit vous expliquer comment doser le médicament avec la seringue pour administration orale multi-dose fournie dans la boîte. Veuillez lire les instructions ci-dessous avant d'utiliser la suspension de VFEND.

1. Agitez le flacon refermé de suspension reconstituée pendant environ 10 secondes avant utilisation. Retirez le bouchon.
2. Insérez l'extrémité de la seringue pour administration orale dans l'adaptateur en veillant à ce que le flacon soit en position verticale, posé sur une surface plane.
3. Secouez le flacon de haut en bas en maintenant la seringue en place. Tirez doucement sur le piston de la seringue jusqu'à la graduation correspondant à la dose que vous devez prendre. Pour mesurer la dose avec exactitude, vous devez aligner le bord supérieur de l'anneau noir du piston sur la marque graduée de la seringue.
4. Si de grosses bulles apparaissent, enfoncez de nouveau le piston doucement dans la seringue. Cela repoussera le médicament dans le flacon. Répétez de nouveau l'étape 3.
5. Redressez le flacon en maintenant la seringue en place. Retirez la seringue du flacon.
6. Placez l'extrémité de la seringue dans la bouche. Orientez l'extrémité de la seringue vers l'intérieur de la joue. Poussez LENTEMENT le piston de la seringue. N'injectez pas le médicament rapidement. Si le médicament doit être donné à un enfant, assurez-vous que l'enfant soit assis ou maintenu, bien droit avant de lui donner le médicament.
7. Remettez le bouchon sur le flacon en laissant l'adaptateur sur le goulot. Laver la seringue pour administration orale en suivant les instructions ci-dessous.



1 2 3 / 4 5 6

Nettoyage et stockage de la seringue pour administration orale :

1. Rincez la seringue après chaque administration. Retirez le piston de la seringue et lavez les deux éléments dans de l'eau chaude savonneuse. Puis rincez à l'eau.
2. Séchez les deux éléments. Remettez le piston dans la seringue. Conservez-la dans un endroit sûr et propre, avec le médicament.

Si vous avez pris plus de VFEND que vous n'auriez dû :

Si vous prenez plus de suspension que la quantité prescrite (ou si quelqu'un prend votre suspension), vous devez consulter un médecin immédiatement ou vous rendre au service des urgences de l'hôpital le plus proche. Emportez votre flacon de suspension de VFEND. Vous pouvez ressentir une intolérance anormale à la lumière qui résulterait de la prise plus importante que prévue de VFEND.

Si vous oubliez de prendre VFEND :

Il est important de prendre la suspension buvable VFEND régulièrement, à la même heure chaque jour. Si vous oubliez de prendre une dose, prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre VFEND :

Il est démontré que le fait de prendre votre médicament à heures fixes peut en augmenter fortement l'efficacité. C'est pourquoi il est important de continuer à prendre VFEND correctement, comme indiqué plus haut, à moins que votre médecin ne vous dise d'arrêter le traitement.

Continuez à prendre VFEND jusqu'à ce que votre médecin vous dise de l'arrêter. N'interrompez pas le traitement trop tôt car votre infection pourrait ne pas être guérie. Les patients dont le système immunitaire est affaibli ou dont l'infection est grave peuvent avoir besoin d'un traitement au long cours afin d'empêcher le retour de l'infection.

Si votre médecin décide d'arrêter le traitement par VFEND, il n'est pas attendu que vous ressentiez d'effet particulier.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

S'il s'en produit, la plupart seront probablement mineurs et passagers. Toutefois, certains peuvent être graves et nécessiter une surveillance médicale.

Effets indésirables graves – Arrêtez de prendre VFEND et consultez un médecin immédiatement

- Eruption cutanée
- Jaunisse ; changements dans les tests sanguins de la fonction hépatique
- Pancréatite (inflammation du pancréas)

Autres effets indésirables

Les effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10) :

- Atteintes visuelles (modification de la vision)
- Fièvre
- Eruptions cutanées étendues
- Nausées, vomissements, diarrhée
- Maux de tête
- Gonflement des extrémités
- Douleurs à l'estomac
- Difficultés à respirer.

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Syndrome pseudo-grippal, irritation et inflammation du tractus gastro-intestinal, inflammation des sinus, inflammation des gencives, frissons, faiblesse
- Diminution de certains types de globules rouges ou blancs, diminution du nombre des cellules sanguines appelées plaquettes qui permettent la coagulation du sang
- Réaction allergique ou réponse immunitaire exagérée
- Faible taux de sucre dans le sang, faible taux de potassium dans le sang, faible taux de sodium dans le sang
- Anxiété, dépression, confusion, agitation, incapacité à trouver le sommeil, hallucinations
- Crises d'épilepsie, tremblements ou mouvements musculaires incontrôlés, picotements ou sensations anormales sur la peau, augmentation du tonus musculaire, somnolence, sensations vertigineuses
- Saignement dans les yeux
- Troubles du rythme cardiaque incluant des battements de cœur très rapides ou très lents, syncope
- Pression artérielle basse, phlébite (formation de caillots sanguins dans les veines)
- Difficulté à respirer, douleur dans la poitrine, gonflement du visage, accumulation de liquide dans les poumons
- Constipation, indigestion, inflammation des lèvres
- Jaunisse, inflammation du foie, rougeur de la peau
- Éruptions cutanées pouvant conduire à la formation importante de vésicules et à un décollement de la peau caractérisé par une zone plate et rouge sur la peau couverte de petites bosses confluentes
- Démangeaisons
- Chute de cheveux
- Mal de dos
- Insuffisance rénale, sang dans les urines, modifications des tests de la fonction rénale

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Inflammation du tractus gastro-intestinal provoquant une diarrhée associée à la prise d'antibiotiques, inflammation des vaisseaux lymphatiques
- Inflammation du tissu fin qui tapisse la paroi interne de l'abdomen et recouvre les organes abdominaux
- Gonflement des ganglions lymphatiques (parfois douloureux), troubles de la coagulation sanguine, défaillance de la moelle osseuse, autres modifications des cellules sanguines (augmentation du nombre d'eosinophiles et diminution du nombre de globules blancs dans le sang)
- Diminution du fonctionnement des glandes surrénales, glande thyroïde pas assez active (hypothyroïdie)
- Trouble cérébral, symptômes ressemblant à la maladie de Parkinson, lésion nerveuse entraînant un engourdissement, une douleur, un picotement ou une sensation de brûlure des mains et des pieds
- Problèmes d'équilibre ou de coordination

- Œdème cérébral
- Vision double, problèmes oculaires graves incluant : douleur et inflammation des yeux et des paupières, mouvements involontaires ou anormaux des yeux, nerf optique abîmé entraînant un handicap visuel, gonflement de la papille optique
- Diminution de la sensibilité au toucher
- Sensations anormales du goût
- Difficultés auditives, bourdonnements dans les oreilles, vertiges
- Inflammation de certains organes internes : pancréas et duodénum, gonflement et inflammation de la langue
- Augmentation de la taille du foie, insuffisance hépatique, maladie de la vésicule biliaire, calculs biliaires
- Inflammation des articulations, inflammation des veines sous la peau (pouvant être associée à la formation d'un caillot sanguin)
- Inflammation des reins, présence de protéines dans les urines
- Fréquence cardiaque très rapide ou pause dans les battements cardiaques
- Electrocardiogramme (ECG) anormal
- Augmentation du taux de cholestérol dans le sang, augmentation du taux d'urée dans le sang
- Réactions cutanées allergiques (parfois sévères), incluant une éruption cutanée étendue avec vésicules et décollement de la peau, inflammation de la peau, gonflement rapide (œdème) du derme, du tissu sous-cutané, de la muqueuse et des tissus sous-muqueux, plaques de peau épaisse et rouge qui démangent ou douloureuses avec desquamation argentée de la peau, urticaire, coup de soleil ou réaction cutanée sévère faisant suite à une exposition à la lumière ou au soleil, rougeur de la peau et irritation, coloration rouge ou violette de la peau pouvant être causée par la diminution du nombre de plaquettes, eczéma
- Réaction au site d'injection
- Réaction allergique mettant la vie en danger

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1000) :

- Glande thyroïde trop active (hyperthyroïdie)
- Détérioration de la fonction cérébrale liée à complication grave d'une maladie hépatique
- Nerf optique abîmé entraînant un handicap visuel, opacification de la cornée
- Photosensibilité bulleuse
- Trouble dans lequel le système immunitaire du corps attaque une partie du système nerveux périphérique
- Problèmes sévères de rythme cardiaque pouvant mettre la vie en danger

Autres effets indésirables dont la fréquence est indéterminée, mais qui doivent être signalés immédiatement à votre médecin :

- Cancer de la peau
- Inflammation du tissu entourant les os
- Plaques rouges, squameuses ou lésions de la peau en forme d'anneau qui peuvent être un symptôme d'une maladie auto-immune appelée lupus érythémateux cutané

Comme VFEND peut affecter le foie et les reins, votre médecin doit surveiller le fonctionnement de votre foie et de vos reins par des analyses de sang. Veuillez informer votre médecin si vous avez des douleurs à l'estomac ou si l'aspect de vos selles a changé.

Des cas de cancer de la peau ont été rapportés chez les patients traités par VFEND au long cours.

Les coups de soleil ou les réactions cutanées sévères faisant suite à une exposition à la lumière ou au soleil ont été plus fréquemment observées chez les enfants. Si vous ou votre enfant développez des problèmes cutanés, votre médecin vous adressera peut-être à un dermatologue qui, après la consultation, pourra décider qu'il est important pour vous ou votre enfant d'être suivi régulièrement.

Si l'un de ces effets indésirables persiste ou devient gênant, informez-en votre médecin.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver VFEND

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Poudre pour suspension buvable : conserver entre 2°C et 8°C (au réfrigérateur) avant reconstitution.
Suspension reconstituée :
à conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Ne pas mettre au réfrigérateur ni congeler.
A conserver dans le flacon d'origine.
Conserver le flacon soigneusement fermé.
Toute suspension restante doit être éliminée 14 jours après reconstitution.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient VFEND

La substance active est le voriconazole. Chaque flacon contient 45 g de poudre, donnant 70 ml de suspension après reconstitution avec de l'eau, suivant le mode d'emploi. Un ml de la suspension reconstituée contient 40 mg de voriconazole. (Voir rubrique 3 « Comment prendre VFEND ? »).
Les autres composants sont : saccharose, silice colloïdale, dioxyde de titane, gomme xanthane ; citrate de sodium ; benzoate de sodium ; acide citrique; arôme naturel d'orange.

Qu'est-ce que VFEND et contenu de l'emballage extérieur

VFEND se présente sous forme d'une poudre blanche à blanchâtre pour suspension buvable donnant une suspension blanche à blanc cassé aromatisée à l'orange après reconstitution avec de l'eau.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Pfizer Limited, Ramsgate Rd, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Royaume-Uni.

Fabricant

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, France.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**.**

België /Belgique/Belgien
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, КлонБългария
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer GEP, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer PFE France
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia
Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : +356 21 22 01 74

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

România
Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421–2–3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Κύπρος
Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.